



V Bruseli 26. 10. 2017
COM(2017) 626 final

SPRÁVA KOMISIE EURÓPSKEMU PARLAMENTU A RADE

**Situácia v oblasti liekov na pediatrické použitie v EÚ – Desať rokov uplatňovania
nariadenia EÚ o liekoch na pediatrické použitie**

1. ÚVOD

V súčasnosti existuje široká zhoda na tom, že deti si zaslúžia prístup k liekom, ktoré boli osobitne vyvinuté a skúmané na použitie u mladých pacientov. Až donedávna však vývoj a skúšanie liekov na pediatrické použitie neboli ani zďaleka uspokojivé. Lekári deťom mnohé lieky predpisovali a podávali na základe svojich skúseností, nie na základe výsledkov klinického výskumu. Lieky navyše často neboli k dispozícii v liekovej forme vhodnej pre deti. Pediatri boli nútení využívať lieky povolené pre dospelých s úpravou ich dávkovania a formy (napríklad rozdrvením tabliet pre dospelých a použitím len časti lieku). Takéto použitie liekov pre dospelých mimo schválenej registrácie je u detí spojené s rizikom neúčinnosti a/alebo nežiaducich účinkov. Vedľajšie účinky, ktoré nemusia mať vplyv na dospelých, môžu byť u detí významné a závažné.

Z prieskumov vyplynulo, že použitie liekov mimo schválenej registrácie je v mnohých terapeutických oblastiach rozšírené a často dosahuje hodnoty nad 50 %. Dôležitú výnimku predstavuje detská imunizácia, ktorá je jedným z úspechov modernej medicíny.

Existuje niekoľko dôvodov, prečo bol vývoj liekov na pediatrické použitie z veľkej časti zanedbávaný. Až do osemdesiatych rokov sa to často zdôvodňovalo tým, že deti by z etických dôvodov mali byť chránené pred klinickým výskumom. Odvtedy sa postupne dospelo k súčasnej zhode na tom, že deti si zasluhujú rovnakú úroveň zdravotnej starostlivosti ako iné vekové skupiny, a to vrátane predpisovania liekov založeného na dôkazoch. Ďalším faktorom, ktorý podniky odrádzal od proaktívnych investícií do tohto sektora, boli ekonomické dôvody. Deti rastú a dospievajú, čo znamená, že nie sú jednotnou podskupinou. Potreby a biologické i fyziologické charakteristiky novorodencov sú veľmi odlišné od tínedžerov. Preto je často potrebný dodatočný výskum so zohľadnením veku, čím sa proces vývoja liekov na pediatrické použitie komplikuje.

Na riešenie tohto problému bolo prijaté nariadenie o liekoch na pediatrické použitie¹ (ďalej len „nariadenie“). V záujme zvrátenia dovtedajších trendov sa tento legislatívny zásah javil ako nevyhnutný. Právny predpis vychádzal z niekoľkoročného procesu konzultácií a diskusií. Okrem toho bol inšpirovaný vývojom v Spojených štátoch, kde sa koncom 90. rokov začali využívať legislatívne prístupy k riešeniu vývoja liekov na pediatrické použitie.

Rok 2017 je desiatym výročím nariadenia. V súlade s článkom 50 ods. 3 nariadenia sa v tejto správe uvádza prehľad dosiahnutých výsledkov z hľadiska verejného zdravia a hospodárstva a analyzuje sa miera splnenia stanovených cieľov. Hoci počas týchto desiatich rokov vznikla bohatá databáza skúseností, vzhľadom na dlhé cykly vývoja liekov, ktoré často trvajú takmer celé desaťročie, ide stále o pomerne krátke obdobie.

Táto správa vychádza z desaťročnej správy vypracovanej Európskou agentúrou pre lieky (EMA) a jej pediatrickým výborom², z externej štúdie o vplyve nariadenia objednanej

¹ Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 z 12. decembra 2006 o liekoch na pediatrické použitie (Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1).

² 10-year report to the European Commission – General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation (Desaťročná správa pre Európsku komisiu – Všeobecná správa o skúsenostiach získaných v dôsledku uplatňovania nariadenia o liekoch na pediatrické použitie).

Komisiou³, z verejnej konzultácie a diskusií s členskými štátmi, Európskym parlamentom⁴, pacientmi, so podnikmi, zainteresovanými stranami a s externými partnermi o ich skúsenostiach týkajúcich sa vplyvu nariadenia.

2. NARIADENIE O LIEKOKH NA PEDIATRICKÉ POUŽITIE

Nariadenie je postavené na troch hlavných cieľoch:

- podporovať a umožňovať kvalitný výskum na účel vývoja liekov pre deti,
- zabezpečiť, aby sa postupom času väčšina liekov podávaných deťom povoľovala osobitne na použitie vo formách a zloženiach primeraných veku, a
- zvýšiť dostupnosť kvalitných informácií o liekoch podávaných deťom.

Na dosiahnutie týchto cieľov sa v nariadení vytvára systém povinností, odmien a stimulov a zavádzajú sa opatrenia na zabezpečenie pravidelného skúmania, vývoja a povoľovania liekov s cieľom riešiť terapeutické potreby detí. Nariadenie vychádza z jednoduchej zásady, že farmaceutický podnik (ďalej len „podnik“) by mal byť povinný preskúmať každý vyvíjaný liek z hľadiska jeho potenciálneho použitia u detí, a tak postupne zvýšiť počet liekov s pediatrickými terapeutickými indikáciami.

Podnikom sa ukladá povinnosť, aby sa v skorom štádiu vývoja s agentúrou EMA dohodli na programe pediatrického výskumu a vývoja (ďalej len „výskumný pediatrický plán“). Nariadenie má priamy vplyv na výdavky podnikov na výskum a vývoj, keďže obsahuje povinnosť investovať do pediatrického výskumu. Ak podnik túto dohodu nedodrží, príslušné povolenie na uvedenie lieku (pre dospelých) na trh môže byť zablokované. Nariadenie preto ide nad rámec mechanizmov stanovených v právnom predpise o liekoch na ojedinelé ochorenia („nariadenie o liekoch na ojedinelé ochorenia“)⁵, ktorým sa vo vzťahu k podnikom zavádzajú iba stimuly.

Povinnosť stanovenú v tomto nariadení dopĺňajú ďalšie opatrenia, a to najmä:

- systém výnimiek pre lieky, pri ktorých nie je pravdepodobný prínos pre deti, a systém odkladov, pokiaľ ide o harmonogram plánovaných pediatrických opatrení,
- odmena za splnenie záväzku: predĺženie dodatkového ochranného osvedčenia o šesť mesiacov⁶,

³ Technopolis, Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives (Štúdia o hospodárskom vplyve nariadenia o liekoch na pediatrické použitie vrátane jeho odmien a stimulov), 2017.

⁴ Uznesenie Európskeho parlamentu z 15. decembra 2016 o nariadení o liekoch na pediatrické použitie.

⁵ Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 zo 16. decembra 1999 o liekoch na ojedinelé ochorenia (Ú. v. ES L 18, 22.1.2000, s. 1).

⁶ Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 zo 6. mája 2009 o dodatkovom ochrannom osvedčení pre liečivá (Ú. v. EÚ L 152, 16.6.2009, s. 152).

- osobitná odmena pri liekoch na ojedinelé ochorenia: dodatočné dva roky exkluzivity na trhu nad rámec existujúcich desiatich rokov udeľovaných za základe nariadenia o liekoch na ojedinelé ochorenia,
- nový typ povolenia na uvedenie na trh: povolenie na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie (Paediatric Use Marketing Authorisation, PUMA) s cieľom stimulovať vývoj pediatrických terapeutických indikácií pri nepatentovaných liekoch,
- zriadenie výboru expertov v rámci EMA, pediatrický výbor (PDCO), a
- systém bezplatného vedeckého poradenstva, ktoré odvetviu poskytuje EMA.

Nariadenie obsahuje aj ďalšie opatrenia na podporu kvalitných informácií a výskumu, ako sú napríklad:

- sieť EÚ združujúca siete výskumných pracovníkov a skúšobných centier vykonávajúcich pediatrický výskum,
- zoznam EÚ týkajúci sa pediatrických potrieb,
- verejná databáza pediatrických štúdií, a
- požiadavka, aby podniky predložili akékoľvek existujúce pediatrické štúdie týkajúce sa povolených liekov na kontrolu regulačnými orgánmi.

Jedným z nesporných úspechov nariadenia je, že sa podarilo upriamiť pozornosť na vývoj liekov na pediatrické použitie a zvýšiť finančné investície v tejto oblasti. Podniky boli v podstate prinútené vytvoriť pediatrickú infraštruktúru a vybudovať si odborné znalosti s cieľom zabezpečiť primerané kapacity v oblasti pediatrického výskumu na podporu vývoja liekov.

V roku 2013 Komisia uverejnila prvú správu o vplyve nariadenia a dospela k záveru, že existujú určité sľubné znaky pokroku⁷. Zistila však, že vzhľadom na čas potrebný na vývoj liekov bude trvať najmenej desať rokov, kým získame úplný obraz o situácii.

V článku 50 ods. 3 nariadenia sa vyžaduje, aby Komisia v roku 2017 zverejnila druhú správu. V druhej správe by sa mala zväziť aj prípadná potreba zmien nariadenia.

3. VIAC LIEKOV PRE DETI

Z údajov vyplýva, že nariadenie malo významný vplyv na vývoj liekov na pediatrické použitie v EÚ. Farmaceutické podniky v súčasnosti považujú pediatrický vývoj za neoddeliteľnú súčasť celkového vývoja liekov, aj keď pre niektoré z nich je pediatrický výskum naďalej skôr nutným dôsledkom regulácie ako vnútornou motiváciou.

V rokoch 2007 – 2016 bolo povolených viac ako 260 nových liekov na použitie pre deti (nové povolenia na uvedenie na trh a nové terapeutické indikácie), pričom väčšina z nich súvisela s požiadavkami nariadenia. V roku 2017 prekročil počet odsúhlasených

⁷ Lepšie lieky pre deti – od koncepcie k realite, COM(2013) 443.

výskumných pediatrických plánov číslo 1 000, pričom do konca roka 2016 bolo ukončených 131 z nich. V uplynulých troch rokoch bolo dokončených viac ako 60 % plánov, čo poukazuje na jasný vzostupný trend počtu dokončených plánov. Vďaka posúdeniu pediatrických štúdií vykonaných pred prijatím nariadenia príslušnými orgánmi (článok 45) sa navyše prispelo ku konsolidácii už existujúcich dôkazov a k doplneniu pediatrických údajov do informácií o výrobkoch.

Z porovnania situácie pred prijatím nariadenia a po ňom vyplýva jasný pozitívny účinok, pokiaľ ide o nové povolené lieky. To isté platí na medzinárodnej úrovni pre porovnania medzi právnymi systémami, ktoré majú osobitné právne predpisy pre lieky na pediatrické použitie, a právnymi systémami, ktoré osobitné predpisy neobsahujú: v právnych systémoch s osobitnými legislatívnymi ustanoveniami je výrazne vyšší počet nových liekov na pediatrické použitie.

Z uvedenej kvantitatívnej analýzy vyplýva jasný pokrok. Tieto údaje o výsledkoch sú takisto v súlade s očakávaniami, ak zohľadníme, že uvedenie lieku na trh môže trvať až desať rokov, čo podčiarkuje postupnú zmenu, ktorú nariadenie prináša.

Vydanie povolenia na uvedenie na trh alebo pridanie pediatrických informácií do existujúcich povolení na uvedenie na trh automaticky nevedie k okamžitej dostupnosti lieku pre všetkých pediatrických pacientov v EÚ. Môže to byť spôsobené prebiehajúcimi rozhodnutiami o preplácaní nákladov na vnútroštátnej úrovni alebo zvyklosťami lekárov, ktorí pri predpisovaní liekov neprechádzajú priamo na nové povolené výrobky. V rámci prieskumu, ktorý bol podkladom na vypracovanie tejto správy⁸, väčšina respondentov odhadla, že nárast počtu dostupných liekov sa pohybuje v rozmedzí od 5 do 10 %. Pokiaľ ide o zvyklosti v oblasti predpisovania liekov, 58 % respondentov uviedlo, že v dôsledku nariadenia lekári v čoraz väčšej miere predpisujú povolené lieky na základe ich povolenej terapeutickkej indikácie pre deti. Tento údaj poukazuje na pozitívny trend, no zároveň z neho vyplýva istá zotrvačnosť. Zníženie použitia liekov mimo schválenej registrácie u detí v neposlednom rade nezávisí len od väčšieho počtu povolených liekov na pediatrické použitie, ale aj od skutočnej dostupnosti a podávania pacientom.

V tejto súvislosti sa konštatuje, že podniky sa často spoliehajú na postupné zavádzanie nových liekov, v dôsledku čoho sa oddiaľuje dostupnosť liekov v celej EÚ. Tomuto javu sa nedá úplne zabrániť, nariadenie však obsahuje niekoľko nástrojov na zabezpečenie uvedenia lieku na pediatrické použitie na trh po dokončení výskumného pediatrického plánu a po povolení lieku. Napríklad odmena v podobe dodatkového ochranného osvedčenia podľa článku 36 sa udelí len vtedy, ak sa liek povolí vo všetkých členských štátoch. Článok 33 obsahuje aj povinnosť uviesť liek na trh do dvoch rokov od dátumu povolenia novej pediatrickej terapeutickkej indikácie.

Na včasnú dostupnosť pediatrických liekov môže mať vplyv aj neskoršie ukončenie pediatrických štúdií v porovnaní s časom potrebným na finalizáciu a povolenie príslušného lieku pre dospelých. Nariadenie obsahuje ustanovenia o odklade začatia alebo dokončenia niektorých alebo všetkých opatrení obsiahnutých vo výskumnom pediatrickom pláne (článok 20) s cieľom zabezpečiť, aby sa výskum vykonal iba v prípade, že je bezpečný a etický. Ide aj o to, aby sa predišlo zablokovaniu alebo oneskoreniu povolenia liekov pre dospelú populáciu.

⁸ Štúdia Technopolis, kapitola 5.

Zo skúseností vyplýva, že odklad je často používaným nástrojom. Takmer všetky výskumné pediatrické plány pre nové lieky, ktoré sú spojené s vývojom liekov pre dospelých, v praxi obsahujú odklad jedného alebo viacerých opatrení. Odklad je v zásade užitočným a vhodným nástrojom, pričom neexistujú žiadne dôkazy o tom, že by pediatrické požiadavky viedli k oneskoreniu spracovania žiadostí týkajúcich sa liekov pre dospelých. V niektorých prípadoch však pediatrický výbor odsúhlasil veľmi dlhé odklady. To môže spôsobiť frustráciu medzi klinickými pracovníkmi a pacientmi, najmä ak to znamená, že sľubný liek na pediatrické použitie bude dostupný až niekoľko rokov po schválení lieku pre dospelých. Skúsenosti navyše ukazujú, že ak sa začiatok pediatrického skúšania odloží až na obdobie po schválení lieku pre dospelých, nábor pacientov do pediatrických skúšaní býva náročnejší. Rodičia nemusia vidieť pridanú hodnotu súhlasu s tým, že sa ich dieťa zúčastní na klinickom výskume, ak sa už liek pre dospelých (mimo schválenej registrácie) používa pre deti. V niektorých prípadoch boli odklady spojené aj s oneskoreným predložením výskumného pediatrického plánu. Hoci počet oneskorených podaní klesá (v súčasnosti ide o 10 – 20 %), v týchto prípadoch môže byť pri dohode o odklade potrebná dôkladnejšia kontrola s cieľom predísť tomu, aby oneskorené podania ohrozili rýchly pokrok v pediatrickej terapii.

V tejto súvislosti EMA a jej pediatrický výbor v súčasnosti skúmajú predošlé postupy tak, aby zabezpečili konzistentnosť a predišli významným odkladom. Vzhľadom na nové vedecké zistenia možno tvrdiť, že súhlas s dlhými odkladmi znamená spochybnenie významného terapeutického prínosu vývoja lieku oproti existujúcim spôsobom liečby pediatrických pacientov. V takýchto prípadoch môže byť pridaná hodnota pediatrických štúdií minimálna. Dlhé odklady môžu navyše oslabiť vykonateľnosť pediatrických požiadaviek a dostupnosť akejkoľvek odmeny, najmä ak odklad skončí po uplynutí ochranných období pre daný liek.

4. LEPŠIE LIEKY PRE DETI

Vďaka nariadeniu sa v uplynulých desiatich rokoch v niektorých terapeutických oblastiach dosiahol značný pokrok v dostupnosti liekov pre deti. Ako hlavné príklady sa často uvádzajú reumatológia či infekčné ochorenia. V dôsledku výrazného nárastu nových liečebných postupov pre deti s reumatologickými ochoreniami sa po ukončení výskumných pediatrických plánov zmenilo odvetvie, ktoré bolo dovtedy zanedbávané.

Tento pozitívny vývoj sa pritom neuskutočňuje na základe nejakého strategického plánu, ale často súvisí s vývojom na trhoch s liekmi pre dospelých. Keďže pri väčšine pediatrických výskumných plánov je východiskom program výskumu a vývoja pre dospelých, pokrok v oblasti pediatrie závisí od vývoja liekov pre dospelých a je ovplyvnený vyhlídkami na výnosy v konkrétnom trhovom segmente. Ak sa potreby dospelých alebo očakávanie trhu prekrývajú s pediatrickými potrebami, deti z toho majú priamy zisk. Existuje však značný počet chorôb, ktoré sa u dospelých a detí biologicky odlišujú, pri ktorých sa bremeno ochorenia líši, prípadne ktoré sa vyskytujú iba u detí. Práve v prípade týchto chorôb niekedy mechanizmus zavedený nariadením naráža na vedeckú, klinickú a trhovú realitu.

To má vplyv na obe strany. Nedávnym príkladom choroby, pri ktorej môže vlna nového vývoja zameraného na dospelých spôsobiť riziko preťaženia systému, je cukrovka 2. typu, t. j. choroba, ktorá sa od 80. rokov vyznačuje svojou neustále rastúcou prevalenciou u dospelých. V uplynulých rokoch sa mnohé podniky sústredili na túto terapeutickú oblasť, čo viedlo k nárastu činností a k dynamickému vývoju nových liekov. Takéto vlny

prinášajú aj nárast programov pediatrického výskumu, hoci z hľadiska terapeutických potrieb by ich stačilo menej, keďže cukrovka 2. typu je u detí stále pomerne zriedkavá. Nesúlad medzi bremenom ochorenia u dospelých a u detí môže viesť aj k problémom s uskutočniteľnosťou pediatrických skúšaní, keďže jednoducho nie je dostatok mladých pacientov, ktorí by mohli byť prijatí do štúdií v rámci výskumných pediatrických plánov. S cieľom prekonať uvedené problémy sa navrhuje, aby sa podniky podieľali na spoločnom výskume, vďaka čomu by mohli lepšie využiť obmedzený súbor pacientov. Podniky však váhajú, najmä ak ide o vývoj potenciálne veľmi úspešných liekov pre dospelých. Pediatrický výbor navyše nemôže prioritizovať výskumné pediatrické plány v tej istej terapeutickej oblasti. Často ide o začarovaný kruh, keďže pediatrický výbor môže ako podklad výberu zlúčenín s potenciálne najlepším účinkom pre deti použiť výhradne výsledky klinických skúšaní. K intervencii pediatrického výboru a k odsúhlaseniu výskumného pediatrického plánu však zvyčajne dôjde skôr, než sú takéto výsledky k dispozícii, keďže účelom plánu je identifikovať a schváliť štúdie, ktoré sa majú vykonať.

Na opačnom konci rebríčka sú choroby jedinečné pre detskú populáciu, pri ktorých je pediatrický vývoj zvyčajne podmienený strategickým rozhodnutím podniku investovať v tejto oblasti nezávisle od akéhokoľvek prebiehajúceho programu pre dospelých. Platí to najmä pre choroby, ktoré sú u detí ojedinelé, akou je rakovina u detí.

Z analýzy schválených výskumných pediatrických plánov vyplýva, že sa týkajú širokej škály terapeutických oblastí s prevahou infekčných chorôb (12 %), onkológie (10 %) a endokrinológie/metabolických chorôb (9 %), pričom ani jedna z konkrétnych oblastí nedominuje. Vo všeobecnosti ide o dobré znamenie, ktoré potvrdzuje, že pediatrické činnosti sa týkajú širokého spektra ochorení. Vysoký počet odsúhlasených výskumných pediatrických plánov však automaticky neznamená aj vysoký počet dokončených plánov. V súčasnosti je najvyšší počet dokončených výskumných pediatrických plánov v oblasti imunológie/reumatológie (14 %), infekčných chorôb (14 %), kardiovaskulárnych chorôb a očkovacích látok (po 10 %), pričom v oblasti onkológie a endokrinológie/metabolických chorôb je dokončených po 7 % pediatrických výskumných plánov. Vývoj na základe odsúhlasených a dokončených výskumných pediatrických plánov navyše nevyhnutne nemusí korešpondovať s bremenom pediatrického ochorenia, čo je potvrdením skutočnosti, že vývoj liekov na pediatrické použitie je často naviazaný na vývoj pre dospelých. Možnosti nariadenia, pokiaľ ide o nasmerovanie činností do určitých terapeutických oblastí, sú obmedzené. Nariadenie je dôležitým stimulom, kvalitatívny vplyv však stále závisí od trhových síl, hybných síl rastu a strategických úvah podnikov.

V diskusii o pediatrických potrebách sa detská onkológia často používa ako prípadová štúdia nedostatočného pokroku v oblasti s výraznými neuspokojenými pediatrickými potrebami. Hoci je rakovina u detí zriedkavá, naďalej je hlavnou príčinou smrti v dôsledku choroby v detskom veku, a to aj napriek zvýšeniu miery prežitia pri niektorých druhoch rakoviny, ku ktorému došlo v uplynulých desaťročiach.

Diskusia o pediatrickej onkológii je často spojená s výnimkou podľa článku 11 nariadenia, na základe ktorej sa za osobitných okolností môže pri konkrétnych liekoch alebo triedach liekov upustiť od požiadavky na výskumný pediatrický plán. Ide o prípady, keď je pravdepodobné, že výrobok bude u detí neúčinný alebo nebezpečný, alebo nebude mať významný terapeutický prínos v porovnaní s existujúcimi spôsobmi liečby. Od tejto povinnosti sa upúšťa aj v prípade, ak sa choroba alebo zdravotný stav, na ktorý je výrobok určený, vyskytuje iba u dospelých.

Cieľom výnimky je zabrániť zbytočnému či dokonca neetickému výskumu a správne vymedziť rozsah povinností. Táto výnimka sa považuje za vhodný nástroj na dosiahnutie týchto cieľov. V rokoch 2007 – 2016 udelila agentúra EMA výnimky pre niektoré triedy liekov a 486 výnimiek pre konkrétny liek na jeho použitie pri jednej alebo viacerých chorobách. Napriek tomu, že je vo všeobecnosti vhodné upustiť od pediatrických štúdií, ak cieľové ochorenie u detí neexistuje, nie je vylúčené, že zlúčenina môže byť pre deti prospešná pri iných chorobách. Napríklad, kým veľa druhov rakoviny u detí je biologicky podobných rakovinovým ochoreniam u dospelých, vyskytujú sa v iných orgánoch, a preto sa zvyčajne považujú za odlišné choroby. V dôsledku toho môže mať podnik nárok na výnimku, napriek tomu že mechanizmus účinku zlúčeniny vyvinutej pre dospelých a jej molekulárny cieľ môže byť účinný aj pri liečbe niektorých druhoch rakoviny u detí.

V uplynulých niekoľkých rokoch bolo na trh uvedených mnoho inovačných liekov proti rakovine dospelých, pričom v niektorých prípadoch išlo o prvé výrobky v triede, vďaka ktorým vznikli lepšie možnosti liečby, zlepšili sa výsledky pacientov a predĺžila sa miera prežitia. Lieky na liečbu rakoviny v súčasnosti predstavujú najväčšiu kategóriu nových liekov, a to aj vzhľadom na potenciál príjmov z nich. Očakáva sa pritom, že budú aj naďalej transformovať terapeutické riešenia⁹.

Zhruba štvrtina všetkých liekov, ktoré sú v štádiu neskorého vývoja, sú lieky na rakovinu. Jedným z ukazovateľov pokračujúceho vysokého záujmu o vývoj liekov proti rakovine je aj nariadenie o liekoch na ojedinelé ochorenia, v rámci ktorého sa rakovinové terapie zaraďujú k najčastejším ojedinelým ochoreniam, čo poukazuje na trend smerom k úzko zameraným liekom¹⁰. Tempo pokroku zaznamenané pri terapiách pre dospelých sa však doposiaľ neprejavilo pri pediatrických pacientoch. Pri niektorých druhoch rakoviny u detí pochádzajú najpoužívanejšie lieky z 90. rokov, ak vôbec existujú.

Nariadenie však malo istý vplyv a viedlo k povoleniu nových liekov na liečbu rakoviny. Dokončených bolo sedem výskumných pediatrických plánov, v rámci ktorých sa skúmali možnosti liečby gliómu vysokého stupňa, rabdomyosarkómu, astrocytómu a akútnej lymfoblastickej leukémie.

Počet odsúhlasených výskumných pediatrických plánov týkajúcich sa liekov proti rakovine (68), ktoré pokrývajú viac ako 30 rôznych mechanizmov účinku, je príslubom ďalších zlepšení v budúcnosti. Niektoré z týchto výskumných pediatrických plánov sa zakladajú na zásade mechanizmu účinku, t. j. aj keby podnik potenciálne mohol získať výnimku, zaviazal sa k pediatrickému výskumu s ohľadom na potenciálny prínos zlúčeniny k liečbe rakoviny u detí.

Tieto záväzky mohli byť ovplyvnené aj druhotnými účinkami nariadenia, keďže jeho cieľom bolo motivovať podniky, aby posilnili svoje odborné znalosti v oblasti vývoja liekov na pediatrické použitie. To mohlo mať vplyv na strategické rozhodnutia podnikov v prospech pokrytia pediatrických potrieb, najmä prostredníctvom inovačných dizajnov skúšania, ako sú tzv. basket trials, pri ktorých sa zlúčenina skúša na viacerých druhoch rakoviny s cieľom získať informácie potrebné pre výber najslubnejšej možnosti vývoja.

⁹ QuintilesIMS Institute, Outlook for global medicines through 2021 (Výhľad pre globálne lieky do roku 2021), december 2016.

¹⁰ Európska komisia, Zoznam stimulov Únie a členských štátov na účel podpory výskumu, vývoja a dostupnosti liekov na ojedinelé ochorenia, SWD(2015) 13.

EÚ okrem toho poskytuje ciele financovanie výskumu rakoviny, a to aj prostredníctvom Európskeho fondu pre strategické investície¹¹.

Keďže spomínané výsledky nie sú jednoznačné, objavili sa názory presadzujúce intenzívnejšie využívanie zásady mechanizmu účinku, ako aj legislatívne zmeny týkajúce sa výnimiek s cieľom primäť podniky k väčším investíciám do vývoja liekov na pediatrické použitie pri liečbe rakoviny. To by však mohlo mať vplyv na predvídateľnosť rozsahu pôsobnosti výskumného pediatrického plánu, ako aj viesť k tomu, že podniky prehodnotia celkový vývoj liekov.

EMA v roku 2015 preskúmala svoje rozhodnutie o udelení výnimky pre triedu z hľadiska zásady mechanizmu účinku, čím obmedzila rozsah jeho pôsobnosti. Tento prístup môže napomôcť pri angažovaní podnikov, ktoré vyvíjajú lieky proti rakovine. Ak by tieto podniky chceli aj naďalej využívať výnimku, musia ju odôvodniť priamou žiadosťou určenou pediatrickému výboru (prostredníctvom osobitnej výnimky pre konkrétny liek). Tento proces umožňuje priamu diskusiu s cieľom zdôrazniť potenciál v oblasti pediatrie aj napriek tejto žiadosti o výnimku. Podniky zároveň prinúti obrátiť sa na výbor v skoršej fáze vývoja s cieľom získať istotu v súvislosti s požiadavkami nariadenia. Účinky preskúmania výnimky pre triedu sa ešte plne neprejavili, keďže zatiaľ neuplynulo trojročné prechodné obdobie, tento prístup by však pre podniky mohol byť prijateľnejší než povinné zákonné pravidlá.

Navyše stále nie je úplne jasné, prečo podniky v prípade rakoviny u detí nevyužívajú výhody nariadenia o liekoch na ojedinelé ochorenia podobným spôsobom ako pri rakovine u dospelých. Značný počet nových liekov určených na rakovinu u dospelých je výsledkom stimulov poskytnutých nariadením o liekoch na ojedinelé ochorenia. Pri detských rakovinových ochoreniach sa však takéto výsledky nedosahujú, hoci podľa predmetného nariadenia ich všetky možno považovať za ojedinelé.

5. POKROK V ČISTO PEDIATRICKOM VÝVOJI

Pozitívny vplyv nariadenia a zmena kultúry, ktorú nariadenie podporilo, sú najviditeľnejšie pri integrácii pediatrického vývoja do celkového vývoja nových liekov. Uvedený trend je menej zreteľný pri čisto pediatrickom vývoji, ktorý nie je odvodený od projektu pre dospelých, ale pri ktorom sa podnik zameriava na vývoj lieku určeného výhradne pre deti a zameraného na konkrétnu pediatrickú chorobu.

Neexistuje dostatok dostupných údajov, z ktorých by bolo možné vyvodit' spoľahlivý záver. Niektorí však hovoria, že v prípade výrobkov určených výhradne pre deti je výskumný pediatrický plán ďalším krokom, ktorý celý proces komplikuje a potenciálne predlžuje harmonogramy. Hoci EMA a pediatrický výbor môžu poskytovať užitočné usmernenia a zabezpečujú vývoj pre všetky príslušné pediatrické podskupiny, ich vplyv je v porovnaní s vývojom pre dospelých menej významný. Prínajmenšom v počiatočných rokoch účinnosti nariadenia podniky pravdepodobne uprednostňovali pediatrické projekty spojené s vývojom pre dospelých pred čisto pediatrickými projektmi s cieľom ich včasného dokončenia. Hoci sa tento prístup môže časom zmeniť, najmä v prípade ojedinelých pediatrických ochorení sa zdá byť potrebné lepšie porozumieť kombinovanému vplyvu nariadenia o liekoch na ojedinelé ochorenia a nariadenia

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

o liekoch na pediatrické použitie a ich korelácii s cieľom posúdiť pridanú hodnotu týchto právnych nástrojov pri čisto pediatrických chorobách.

Existuje jedna kategória vývoja zameraného výhradne na deti, na ktorú sa nariadenie snaží upriamiť osobitnú pozornosť, doteraz však neúspešne. Nariadením sa zaviedol nástroj, ktorým je povolenie na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie. Hlavným cieľom povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie (článok 30) je podnietiť výskum existujúcich zlúčenín, ktoré nie sú patentované, a/alebo pomôcť transformovať známe použitie lieku mimo schválenej registrácie na povolené použitie, ktoré je bezpečnejšie a lepšie vymedzené prostredníctvom povolenia na uvedenie na trh. Na základe schváleného povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie sa výrobcovi poskytuje desaťročné obdobie ochrany na trhu, počas ktorého na trh nemožno uvádzať generické kópie.

K dnešnému dňu boli udelené iba tri povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie, čo je jednoznačne menej, ako sa čakalo, vzhľadom na to, že EÚ v rámci 7. RP vyčlenila finančné prostriedky na nepatentované lieky na niekoľko rokov. Hoci EMA odsúhlasila viac ako 20 výskumných pediatrických plánov s cieľom predložiť povolenie na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie, nie je isté, koľko z nich bude vôbec dokončených a povedie ku komercializácii nového lieku.

V snahe vytvoriť dodatočný záujem Komisia a EMA v roku 2014 objasnili, že výskumný pediatrický plán na účely povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie nemusí nevyhnutne pokrývať všetky vekové skupiny, vplyv tohto vysvetlenia je však zatiaľ obmedzený. Hoci to podnikom môže umožniť zamerať sa na výskum najčastejších pediatrických podskupín, existuje riziko, že dôjde k ďalšiemu zníženiu cieľovej populácie a potenciálnych príjmov.

Povolenie na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie čelí podobným problémom ako iné programy, ktoré majú povzbudiť podniky, aby investovali do ďalšieho výskumu známych zlúčenín, ktoré sú na trhu už dlhší čas (zmena indikácie lieku). Vývojári liekov sa obávajú, že povolenie na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie lekárom nevyhnutne nezabráni v tom, aby naďalej (mimo schválenej registrácie) využívali lacnejšie konkurenčné výrobky s rovnakou aktívnou zložkou povolené na iné terapeutické indikácie alebo aby sa liek nenahrádzal lacnejšími formami na úrovni lekární. Okrem toho sa vnútroštátni platcovia zdravotnej starostlivosti vo všeobecnosti zdráhajú schvaľovať vyššie ceny takýchto liekov.

Vzhľadom na aktuálne nízky počet udelených povolení na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie nie je možné overiť opodstatnenosť týchto rizík ani ekonomickú hodnotu odmeny, ktorú takéto povolenie predstavuje. Podľa dostupných údajov boli vo vzťahu k liekom schváleným prostredníctvom povolení na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie vo viacerých členských štátoch prijaté kladné rozhodnutia o refundácii, t. j. ide o úspešné obchodné prípady. V týchto prípadoch však jednoducho môže ísť o výnimku z pravidla, ktorá vyplýva z osobitosti daných liekov, nie zo samotného nástroja povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie.

Z toho vyplýva, že komerčný úspech povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie je ovplyvnený komplexnými faktormi, ktoré sa nedajú riešiť na úrovni EÚ. Ide o nadväzujúce rozhodovacie procesy na vnútroštátnej úrovni, ktoré nespádajú do pôsobnosti práva EÚ. Legislatívne stimuly nemôžu nahradiť hospodársky úspech. Existujú úvahy, že povolenie na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie môže

byť účinné v prípadoch, keď sa u detí vyžaduje osobitné zloženie alebo dávková forma. Hoci táto hypotéza je teoreticky platná, zo skúsenosti vyplýva, že prostredníctvom povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie sa úplne nezabráni tomu, aby lekári naďalej predpisovali lieky, ktoré nie sú prispôbené pre deti.

6. NÁKLADY SPOJENÉ S LIEKMI NA PEDIATRICKÉ POUŽITIE

Nariadenie kladie ďalšie požiadavky na farmaceutické podniky, keďže vyžaduje, aby vykonávali pediatrický výskum, ktorý by inak nerobili. Vyžaduje dodatočné investície a monitorovanie súladu. Táto povinnosť je však spojená so systémom odmien, ktoré podnikom umožňujú získať naspäť dodatočné počiatkové náklady, ktoré im vznikli v dôsledku predĺženia ochranných období. V tomto ohľade sa systém EÚ líši od amerického systému. V americkom systéme nie sú pediatrické požiadavky uložené Úradom pre potraviny a liečivá (FDA) podporené odmenou, s výnimkou dobrovoľnej účasti podniku na ďalšom výskume po príslušnej „písomnej žiadosti“ zo strany FDA.

Odmena sa poskytuje po dokončení pediatrického výskumného plánu a potom, ako sa jeho výsledky pretransformujú do príslušného povolenia na uvedenie na trh. Podnik má nárok na odmenu aj vtedy, ak výsledky pediatrických štúdií nakoniec nepodporia pediatrické použitie zlúčeniny, keďže účelom odmeny je kompenzovať výskum ako taký, nie jeho konkrétny výsledok. V nariadení sa rozlišujú dve hlavné odmeny: dodatkové ochranné osvedčenie a odmena pre liek na ojedinelé ochorenie. Odmeny sa vzájomne nevylučujú a slúžia na rôzne účely, obe však majú rovnaký účinok, ktorým je oddialenie vstupu konkurenčných liekov na trh. Dodatočné príjmy z odmien preto v konečnom dôsledku hradia vnútroštátni platcovia zdravotnej starostlivosti a/alebo pacienti, keďže počas predĺženého obdobia exkluzivity nezískavajú prínos zo silnejšej hospodárskej súťaže a nižších cien.

Podľa článku 36 nariadenia môže podnik získať šesťmesačné predĺženie trvania dodatkového ochranného osvedčenia. Dodatkové ochranné osvedčenia sú autonómnym právom *sui generis* spojeným s existenciou základného patentu. Odškodňujú majiteľa patentu za dlhé obdobia potrebné na získanie povolenia na uvedenie na trh, počas ktorého nemôže patent obchodne využívať. Dodatkovým ochranným osvedčením sa preto vytvára pozícia podobná patentu na rôzne obdobia (od nuly po maximálne päť rokov). Toto obdobie sa prostredníctvom odmeny v podobe dodatkového ochranného osvedčenia predĺži, prípadne sa môže zmeniť na pozitívne, ak bolo predtým negatívne¹². Je zaujímavé uviesť, že zákonodarca uprednostnil externý systém odmeňovania spojený so stavom patentovej ochrany lieku pred systémom odmeny v podobe ochrany regulačných údajov, ktorý je špecifický pre farmaceutický priemysel.

Odmena za lieky na ojedinelé ochorenia (článok 37) pozostáva z dvojročného predĺženia obdobia exkluzivity na trhu, t. j. do 12 rokov. Jedným z dôvodov zavedenia odmeny za lieky na ojedinelé ochorenia je, že v čase, keď sa diskutovalo o legislatívnom návrhu nariadenia, nebola väčšina liekov na ojedinelé ochorenia patentovaná. Alternatívna odmena sa preto považovala za primeranú s cieľom zabezpečiť, aby aj výrobcovia liekov na ojedinelé ochorenia mohli mať prístup ku kompenzácií.

¹² Rozsudok Súdneho dvora vo veci C-125/10, Merck Sharp & Dohme/Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

System nariadenia je založený na predpoklade, že pri liekoch, na ktoré sa vzťahuje požiadavka výskumného pediatrického plánu, by po dokončení pediatrického vývoja mal vzniknúť nárok na odmenu. V skutočnosti sa však všetkým podnikom nepodarilo získať odmenu. Z údajov vyplýva, že doteraz bola odmena udelená len v prípade 55 % dokončených výskumných pediatrických plánov. Väčšinou išlo o predĺženie dodatkového ochranného osvedčenia. V niekoľkých prípadoch bolo lieku na ojedinelé ochorenia udelené obdobie exkluzivity na trhu. Hoci sa očakáva, že sa postupom času zvýši podiel liekov, ktoré získajú odmenu, keďže podniky začnú lepšie a včasnejšie plánovať svoje pediatrické výskumy, je nepravdepodobné, že by miera úspešnosti mohla dosiahnuť 100 %.

6.1. Odmena v podobe dodatkového ochranného osvedčenia

Predĺženie dodatkového ochranného osvedčenia sa často považuje za najvzácnejšiu odmenu. Do konca roka 2016 získalo odmenu v podobe dodatkového ochranného osvedčenia viac ako 40 liekov a podniky požiadali o príslušné osvedčenia na vnútroštátnej úrovni. Počet predĺžených dodatkových ochranných osvedčení udelených v priebehu posledných 10 rokov (viac ako 500) ukazuje, že vnútroštátne patentové úrady pravidelne udeľujú odmenu podnikom, ktoré sa o odmenu uchádzajú, čo poukazuje na fungujúci systém odmien.

Použitie externého systému odmien spojeného s iným právnym nástrojom však vedie aj ku komplikáciám a neefektívnosti. Dodatkové ochranné osvedčenia sa napríklad vzťahujú na vnútroštátne názvy, čo znamená, že predĺženia musí udeliť vnútroštátny patentový úrad v každom členskom štáte, v ktorom toto osvedčenie existuje, čo sa preto často považuje za príliš komplikovaný postup.

Žiadosť o predĺženie dodatkového ochranného osvedčenia sa navyše musí podať dva roky pred uplynutím platnosti osvedčenia. V niektorých prípadoch to viedlo k tomu, že podniky o odmenu prišli, pretože nestihli dokončiť výskumný pediatrický plán. Na druhej strane tento termín podniky stimuluje k zrýchleniu pediatrického výskumu a konkurenti v oblasti generických liečiv sú vďaka nemu v dostatočnom časovom predstihu informovaní o každom predĺžení ochranného obdobia, ktoré môže mať vplyv na uvedenie generických kópií na trh.

Nariadenie o doplnkovom ochrannom osvedčení pre liečivá je v súčasnosti predmetom hodnotenia užitočnosti tohto nástroja, ktoré iniciovala Komisia¹³. Jeho výsledky a dôsledky, pokiaľ ide o budúcnosť systému doplnkového ochranného osvedčenia, ešte nie sú známe, ale očakávajú sa v nadchádzajúcich mesiacoch. Akákoľvek modernizácia alebo rekalibrácia sa môže týkať niektorých nedostatkov systému doplnkového ochranného osvedčenia, ale môže mať aj priamy vplyv na fungovanie systému pediatrických odmien, a teda na samotné nariadenie. Výsledky tohto hodnotenia bude potrebné zohľadniť pri každom politickom rozhodnutí o nariadení.

Peňažná hodnota odmien v podobe doplnkového ochranného osvedčenia vo veľkej miere závisí od celkových príjmov, ktoré konkrétny liek prinesie v období, počas ktorého je chránený doplnkovým ochranným osvedčením. Hospodárska súťaž v oblasti generík sa

¹³ GR GROW, Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions (Optimalizácia právneho rámca týkajúceho sa priemyselného vlastníctva na vnútornom trhu, pokiaľ ide o dodatkové ochranné osvedčenia a výnimky z patentového výskumu), 16.2.2017.

oddiali pre celý liek (vrátane použitia pre dospelých), čo zabezpečuje držiteľovi povolenia na uvedenie na trh dlhšie obdobie vyšších výnosov. Z historického hľadiska toto obdobie zodpovedá vrcholu predaja. Nové trendy na trhu však môžu viesť k skráteniu času návratnosti. Pozícia lieku na trhu sa môže postupom času oslabiť v dôsledku toho, že sa na trh uvedú nové inovačné lieky v rovnakej terapeutickej triede.

Pri odhadovaní hospodárskeho prínosu odmeny pre podniky je najprv potrebné určiť regulačné náklady, ktoré podniky vynakladajú na súlad s výskumným pediatrickým plánom. Na základe externej štúdie objedanej Komisiou¹⁴ sa celkové náklady vyplývajúce z nariadenia pre celé odvetvie odhadujú na 2,1 miliardy EUR ročne. Tento údaj vychádza z extrapolácie založenej na 85 skutočných výskumných pediatrických plánov. Celkové náklady na výskum a vývoj dosahujú v priemere 18,9 milióna EUR na každý výskumný pediatrický plán, pričom každý plán zahŕňa priemerne tri klinické štúdie. Okrem toho podniky znášajú režijné náklady vo výške približne 720 000 EUR na počiatočné predloženie výskumného pediatrického plánu a jeho následné úpravy.

Hoci uvedené priemery vychádzajú z pomerne solídnej veľkosti vzorky, riziká nadhodnotenia alebo podhodnotenia nemožno úplne vylúčiť. Pri odhadoch založených na priemeroch sa navyše vyskytujú odchýlky, najmä pokiaľ ide o náklady na klinické skúšania (fáza II a fáza III), ktoré predstavujú najväčšiu časť nákladov na výskum a vývoj¹⁵. Tieto údaje však naznačujú, že dodatočné náklady, ktoré odvetviu vznikajú v dôsledku nariadenia, spôsobujú len obmedzený nárast celkových nákladov na vývoj liekov.

Na účel porovnania týchto nákladov s hodnotou odmeny v podobe dodatkového ochranného osvedčenia bola vykonaná osobitná analýza ôsmich liekov. Výber zahŕňa lieky, ktorým bolo udelené predĺženie dodatkového ochranného osvedčenia a do konca roka 2014 stratili ochranu. Veľkosť vzorky, z ktorej možno získať údaje o vplyve takejto straty príjmov, je prirodzene pomerne malá, keďže exkluzivitu doposiaľ stratil len zlomok výrobkov s dokončeným výskumným pediatrickým plánom. Údaje o týchto liekoch treba pravdepodobne interpretovať opatrne, keďže podniky mohli v prvých rokoch uprednostňovať lieky s najvyššou odhadovanou návratnosťou investícií vyplývajúcou z predĺženia dodatkového ochranného osvedčenia. Poskytujú však zaujímavý pohľad na ekonomickú hodnotu odmeny, a to na základe porovnania skutočných príjmov dosiahnutých v rámci predĺženia dodatkového ochranného osvedčenia s hypotetickými príjmami bez takéhoto predĺženia.

Údaje ukazujú, že pokles cien značkových výrobkov sa často začína v prvom štvrtroku po strate exkluzivity, no ide však o obmedzený objem poklesu (max. 20 %), ktorý následne ďalej pokračuje. Medzi liekmi a krajinami existujú významné rozdiely, ktoré s najväčšou pravdepodobnosťou súvisia s konkurencieschopnosťou daného terapeutického trhu a/alebo vnútroštátnymi politikami podporujúcimi generickú substitúciu, čo vedie k veľkým rozdielom v ekonomickej hodnote predĺženia dodatkového ochranného osvedčenia vyjadrenej ako percentuálny podiel na celkových príjmoch (od 10 do 93 %). Celkovo dosiahla upravená ekonomická hodnota odmeny v podobe dodatkového ochranného osvedčenia pri ôsmich dotknutých liekoch

¹⁴ Štúdia Technopolis, kapitola 2.

¹⁵ Štúdia Technopolis, kapitola 2.2.

926 miliónov EUR, pričom príjmy sa získali najmä z niektorých úspešných výrobkov, ktoré boli zahrnuté do veľkosti vzorky.

Hoci tento údaj možno porovnať s priemernými nákladmi na výskum a vývoj na výskumný pediatrický plán (18,9 milióna), podrobnejší prístup môže byť zameraný na pomer prínosov a nákladov uvedených ôsmich liekov. Ide o porovnanie odhadovaných prínosov pre spoločnosť a zdravie detí, ktoré budú výsledkom núteného pediatrického vývoja, a nákladov, ktoré pre spoločnosť predstavuje dodatočný monopolný príjem podniku získaný na základe systému odmien.

Účelom tohto porovnania je poskytnúť vysvetľujúce informácie, keďže sa v rámci neho musí v peňažnej hodnote zmerať pozitívny vplyv na zlepšenie liečby detí, zníženie používania liekov mimo schválenej registrácie, ako aj zníženie potenciálu nežiaducich účinkov liekov. Z modelu vyvinutého v rámci ekonomickej štúdie vyplýva, že pri dvoch z ôsmich výrobkov je pri výpočte za desať rokov silne priaznivý pomer prínosov a nákladov pre zdravotné systémy, t. j. výhody pre spoločnosť a zdravie v peňažnom vyjadrení prevažujú nad dodatočnými nákladmi v dôsledku dodatočných monopolných príjmov. Pri všetkých ostatných liekoch bol pomer prínosov a nákladov za 10 rokov negatívny, a to najmä v tých prípadoch, kde dokončenie výskumného pediatrického plánu nevyústilo do novej pediatrickej terapeutickú indikácie. Hoci by bolo užitočné s istotou vedieť, či výrobok pre dospelých nie je vhodný pre deti, ekonomická hodnota takýchto informácií je v porovnaní s výrobkami, ktoré predstavujú nové liečebné alternatívy pre pediatrických pacientov, oveľa nižšia.

Uvedené výsledky však možno bude potrebné upraviť podľa tých výrobkov, pri ktorých bolo potrebné splniť povinnosť pediatrického výskumného plánu, no ktoré v príslušnom období nezískali odmenu (približne 45 %). Tieto plány priniesli cenné pediatrické informácie bez toho, aby spoločnosť prispievala k nákladom na dodatočné monopolné príjmy. Ak sa do rovnice započítajú aj tieto lieky, výsledky sa zlepšia, pomer prínosov a nákladov však zostáva záporný.

Nariadenie môže mať navyše aj externé ekonomické účinky vyplývajúce z dodatočných investícií do výskumu a vývoja nových a vylepšených liekov, ktoré stimulujú ďalšie investície a prispievajú k tvorbe pracovných miest, rastu a inovačnej činnosti vo všetkých sektoroch. Podľa konzervatívnejšieho odhadu miery návratnosti ročnej investície do pediatrického výskumu a vývoja vo výške 2,1 miliardy EUR by mohol byť celkový spoločenský výnos po desiatich rokoch v objeme približne 6 miliárd EUR¹⁶. Tento odhadovaný spoločenský výnos je výrazne vyšší ako ekonomická hodnota predĺženia dodatkového ochranného osvedčenia, čo znamená, že z peňažného hľadiska výhody tohto nariadenia pre spoločnosť prevažujú nad nákladmi na dodatočné monopolné príjmy.

6.2. Odmena pre lieky na ojedinelé ochorenia

Odmena v podobe ďalších dvoch rokov exkluzivity na trhu bola doposiaľ udelená v prípade siedmich liekov na ojedinelé ochorenia. Prvá odmena bola udelená v roku 2014. V niektorých prípadoch sa však podniky dobrovoľne vzdali označenia lieku na ojedinelé ochorenie, a to s cieľom získať nárok na odmenu v podobe dodatkového ochranného osvedčenia. Dôvodom môže byť skutočnosť, že odmenou v podobe dodatkového ochranného osvedčenia sa chráni celá skupina liekov založená na danej

¹⁶ Štúdia Technopolis, kapitola 6.

zlúčenine v rámci rôznych terapeutických indikácií, zatiaľ čo odmena za ojedinelé choroby je obmedzená na ochranu lieku na ojedinelé ochorenie. V prípadoch, kde sa lieky používajú na bežné aj ojedinelé choroby, môžu byť výnosy zo šesťmesačného predĺženia dodatkového ochranného osvedčenia vyššie ako z dvojročnej exkluzivity na trhu v prípade ojedinelých ochorení.

K tomu môže prispievať aj skutočnosť, že čoraz viac novopovolených liekov na ojedinelé ochorenia je patentovaných (v súčasnosti viac ako 90 %), čo je pozitívna správa, ktorá ukazuje, že systém nariadenia o liekoch na ojedinelé ochorenia priťahuje inovačné produkty založené na novom výskume. Na druhej strane to poukazuje na slabosť odmeny pre lieky na ojedinelé ochorenia, ktorá je zameraná predovšetkým na nepatentované výrobky a nemá žiadnu vstavanú flexibilitu, ktorá by podnikom umožnila udržať si postavenie výrobku na ojedinelé ochorenia aj v prípade, že sa rozhodnú pre dodatkové ochranné osvedčenie.

V tejto fáze a bez ďalších štúdií nie je možné odhadnúť ekonomickú hodnotu odmeny pre lieky na ojedinelé ochorenia podľa podobnej veľkosti vzorky ako pri odmene vo forme dodatkového ochranného osvedčenia, keďže väčšina liekov je stále chránená. Preto sa nedá analyzovať skutočný vplyv straty exkluzivity na príjmy. Vzhľadom na ojedinelosť choroby a obmedzenú veľkosť príslušného trhu napríklad nie je isté, či budú generiká uvádzané na trh rovnakou rýchlosťou ako lieky, ktoré nie sú určené na ojedinelé ochorenia, alebo či budú vôbec na trh uvedené. Napriek tomu možno na odhad ekonomickej hodnoty použiť podobný ekonomický model ako pri výpočte odmeny vo forme dodatkového ochranného osvedčenia, s tým hlavným rozdielom, že oddialenie trvá dva roky, nie šesť mesiacov.

7. ZLEPŠENIE VYKONÁVANIA

Nariadením sa agentúre EMA a jej pediatrickému výboru udeľuje primárna zodpovednosť za riešenie výskumných pediatrických plánov, odkladov a výnimiek. EMA preto zohráva kľúčovú úlohu pri vykonávaní nariadenia. Od začiatku uplatňovania nariadenia sa zbierajú skúsenosti a pracuje sa na zjednodušení stanovísk k výskumnému pediatrickému plánu s cieľom znížiť potrebu úprav, ak v programe došlo k menej významným zmenám. Vďaka tejto snahe sa podarilo znížiť celkový pomer zmien, hoci z údajov vyplýva, že každý výskumný pediatrický plán bol v priemere aspoň raz zmenený. Najčastejšími dôvodmi zmien sú harmonogramy (43 %) alebo počet detí prijatých do štúdie (14 %).

V rámci revízie usmernení Komisie týkajúcich sa formátu a obsahu výskumných pediatrických plánov sa navyše v roku 2014¹⁷ zaviedli opatrenia na zefektívnenie procesu odsúhlasenia plánov. EMA okrem toho v roku 2015 skúšobne zaviedla včasné interakčné stretnutia s podnikmi s cieľom umožniť začlenenie pediatrických potrieb do skorých fáz vývoja lieku. Na základe tejto skúsenosti sa v súčasnosti znovu otvára diskusia o projektovom vývoji s cieľom umožniť diskusiu o vhodnom načasovaní a integrácii pediatrických opatrení do kontextu celkového vývoja.

Zabezpečenie diskusie a výmeny poznatkov o liekoch v rôznych výboroch a pracovných skupinách v rámci ich príslušnej pôsobnosti je nevyhnutnou súčasťou koordinačnej

¹⁷ Usmernenie týkajúce sa formy a obsahu žiadostí o schválenie alebo zmenu výskumného pediatrického plánu (Ú. v. EÚ C 338, 27.9.2014, s. 1).

funkcie EMA. V oblasti pediatrického vývoja sa to týka najmä zapojenia pediatrického výboru do činnosti iných vedeckých výborov alebo poradných pracovných skupín. Aktivity na zlepšenie takejto spolupráce neustále pokračujú.

Na zvýšenie spolupráce medzi regiónmi sa v roku 2007 vytvorilo diskusné fórum na pravidelnú výmenu informácií najmä prostredníctvom telefonických konferencií („pediatrický klaster“) vrátane členov amerického FDA a EMA. Ku klastru sa odvtedy pripojila japonská Agentúra pre lieky a zdravotnícke pomôcky (PMDA), kanadská vládna organizácia Health Canada a ako pozorovateľ austrálska spoločnosť Therapeutic Goods Administration (TGA). V roku 2013 EMA a jej americký partner spustili tzv. „spoločné pripomienkovanie“ pediatrických výskumných plánov, ktoré sa predkladajú na EMA aj FDA, a preto ich posudzujú obe agentúry. Hoci sú pripomienky a diskusie medzi týmito dvoma agentúrami neformálne a nezáväznú, pomáhajú zosúladiť stanoviská a vyhnúť sa protichodným požiadavkám na program pediatrického vývoja.

Pre EMA a jej pediatrický výbor, ako aj pre podniky však zostáva výzvou posudzovať kľúčové aspekty vývoja liekov v čase, keď niektoré informácie ešte nie sú známe a keď sa diskusie stále zakladajú na predpokladoch a nedostatočných údajoch. Platí to najmä preto, že jedným z cieľov pediatrických výskumných plánov je vytvorenie právnej istoty vzhľadom na očakávania regulačných orgánov voči podnikom. Na druhej strane iba skoré plánovanie umožňuje, aby sa pediatrický vývoj bezproblémovo začlenil do celkového vývoja lieku a nebol okrajovou záležitosťou. V zásade by tento prístup mal viesť aj k (nákladovo) efektívnejšiemu výskumu a vývoju, pretože umožňuje napríklad zväziť integráciu pediatrických pacientov (napr. adolescentov) do skúšania liekov pre dospelých a do skorého plánovania vývoja zloženia, čím sa znižujú celkové náklady na vývoj.

8. VIAC KLINICKÝCH SKÚŠANÍ NA DEŤOCH

Cieľom nariadenia je zabezpečiť, aby sa pred použitím liekov u detí zozbierali dôkazy o ich kvalite, bezpečnosti a účinnosti, čo znamená, že pred povolením liekov treba vykonať viac klinických výskumov na deťoch. Dostupné údaje ukazujú významný nárast. V databáze európskych klinických štúdií EudraCT sa podiel klinických skúšaní zahŕňajúcich deti v rokoch 2007 – 2016 zvýšil o 50 % z 8,25 % na 12,4 %. Navyše výskum predtým zanedbávaných pediatrických subpopulácií sa značne zvýšil. Pred reguláciou v rámci vývoja liekov takmer neexistoval výskum týkajúci sa novorodencov.

Vo všeobecnosti sú právne predpisy EÚ vhodne nastavené na to, aby sa zabezpečilo, že pediatrický výskum bude vedecky platný a etický. Tieto aspekty neposudzuje len pediatrický výbor EMA v rámci svojich hodnotení výskumných pediatrických plánov, ale aj vnútroštátne etické výbory a regulačné orgány, ktoré sú zodpovedné za povoľovanie individuálnych klinických skúšaní.

Nariadením sa podporila odborná diskusia o optimálnom návrhu pediatrických skúšaní. Patria sem iniciatívy týkajúce sa výmeny osvedčených postupov a vypracovania nových vedeckých usmernení. Prispelo k tomu aj vytvorenie siete výskumných sietí v EMA (Enpr-EMA)¹⁸, ktorá sa vďaka svojej úspešnej práci v súčasnosti rozšírila aj mimo

¹⁸ Európska sieť pre pediatrický výskum v rámci Európskej agentúry pre lieky.

Európy, a to prostredníctvom registrácie amerických, kanadských a japonských vnútroštátnych a viacodborových sietí.

Posilnil sa aj ďalší vývoj inovačných konceptov skúšania, ako aj modelovanie a simulačné stratégie na zníženie potrebného počtu účastníkov štúdie. Nariadením sa navyše upriamila pozornosť na diskusiu o úlohe, ktorú by mali deti zohrávať pri rozhodovaní o výskume. Iniciatívy v tejto oblasti zahŕňajú: vytváranie poradných skupín mladých ľudí, diskusiu o vhodných informáciách o klinických štúdiách pre pacientov a rodičov, ako aj praktické otázky, ako napr. formuláre súhlasu.

Pediatrické skúšania napriek tomu čelia istým výzvam. Ide napríklad o ťažkosti s náborom zamestnancov, ktoré často vedú k oneskoreniam pri vykonávaní a finalizácii skúšaní. Pediatrické štúdie sa často vykonávajú vo viacerých centrách, niekedy len s niekoľkými pacientmi na jednom mieste, čo môže spôsobovať prevádzkové problémy vrátane udržania potrebného personálu a zachovania odborných znalostí na danom mieste. S cieľom ďalej podporiť infraštruktúru pre pediatrické klinické skúšanie spustilo verejno-súkromné partnerstvo „Iniciatíva pre inovačné lieky“ financované EÚ na konci roka 2016 projekt na vytvorenie udržateľnej celoeurópskej siete pediatrického klinického skúšania¹⁹.

Navyše svojou nedávnou iniciatívou smerujúcou k zriadeniu Európskych referenčných sietí²⁰ Komisia podporuje virtuálne siete, ktoré združujú poskytovateľov zdravotnej starostlivosti v celej Európe s cieľom bojovať proti komplexným alebo ojedinelým chorobám alebo zdravotným stavom, ktoré si vyžadujú vysoko špecializovanú liečbu a koncentráciu poznatkov a zdrojov. Niektoré z tematických sietí zahrnutých do projektu sú zamerané osobitne na ojedinelé pediatrické ochorenia. Siete budú podporovať spoluprácu a pripravovať pôdu pre ďalší klinický výskum, ktorý by predtým nebol uskutočniteľný.

Celkovo sa nariadením posilnil pediatrický výskum. Treba však uznať, že ide o výskum zameraný na vývoj liekov. Pri niektorých chorobách alebo v niektorých terapeutických oblastiach naďalej chýba dostatočné pochopenie samotnej choroby. Preto je potrebný dodatočný základný výskum samotných ochorení, ktorý by bol východiskom pre primeraný vývoj liekov. Takýto výskum nemožno zabezpečiť prostredníctvom nariadenia, ale bude na to potrebné dodatočné úsilie a financovanie z verejných a súkromných zdrojov.

9. BUDÚCE VÝZVY

Spôsob vývoja liekov sa môže v priebehu času meniť v dôsledku vedeckého pokroku, technologického vývoja a meniacich sa obchodných modelov. Súčasný trend zahŕňa stratifikovaný vývoj liekov alebo prístup personalizovanej medicíny, ktorej cieľom je optimalizovať používanie liekov prostredníctvom ich zamerania na jednotlivé gény pacientov, čím sa zabezpečí, že pacienti budú skutočne reagovať na liečbu. Vďaka tomu možno pozorovať intenzívnejší vstup technologických firiem na trh s cieľom zlepšiť liečbu prostredníctvom podpory a služieb pre pacientov na základe technológií.

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>.

²⁰ Vytvorené podľa článku 12 smernice 2011/24/EÚ o uplatňovaní práv pacientov pri cezhraničnej zdravotnej starostlivosti, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_sk.

Hoci sa zdá, že väčšina týchto nových vývojových paradigiem je plne zlučiteľná s mechanizmom zavedeným v nariadení, môžu mať vplyv na rozhodovanie podnikov o investičných prioritách a návrhoch klinických skúšaní. Z krátkodobého hľadiska tieto trendy pravdepodobne nariadenie neovplyvnia, keďže počet nových liekov v neskorom štádiu vývoja je historicky vysoký: do roku 2021 by malo byť ročne zavedených 45 nových účinných látok. Proces výskumných pediatrických plánov však musí umožniť potrebnú flexibilitu s cieľom prispôbiť sa týmto trendom a súčasne zabezpečiť, aby deti v plnej miere profitovali z nových prístupov, akým je personalizovaná medicína.

Na podrobnejšej úrovni treba prihliadať aj na to, že podmienkou vykonávania nariadenia je významná investícia zdrojov nielen zo strany EMA,²¹ ale aj zo strany členských štátov, a to prostredníctvom vymenovania členov do pediatrického výboru a prispievania k posudzovaniu pediatrických výskumných plánov či historických alebo nových výsledkov pediatrických skúšaní predložených podnikmi. V nariadení sa uvádza, že žiadatelia môžu tieto postupy využiť bez toho, aby museli znášať akékoľvek poplatky, čo patrí k stimulom umožňujúcim pediatrický vývoj. Hoci neexistujú žiadne dôkazy o tom, že by doterajšia absencia poplatkov mala negatívny vplyv na kvalitu posudzovania, dlhodobý vplyv na správne fungovanie systému zatiaľ nie je známy. V rámci hodnotenia systému poplatkov, ktoré EMA práve vykonáva, Komisia overí aj náklady na posúdenie výskumných pediatrických plánov.

10. ZÁVER

Nariadenie o liekoch na pediatrické použitie malo významný vplyv na vývoj liekov na pediatrické použitie v EÚ. Vďaka nariadeniu sa vývoj pediatrických liekov stal neoddeliteľnou súčasťou celkového vývoja liekov. Tento výsledok by nebolo možné dosiahnuť bez osobitných právnych predpisov, čo zdôrazňuje ich pretrvávajúci význam. Opatrenia prijaté na zlepšenie vykonávania nariadenia navyše postupom času posilnili jeho účinnosť.

V ekonomickom vyjadrení prináša nariadenie vo všeobecnosti pozitívne sociálno-ekonomické výsledky, ktoré potvrdzujú vhodnosť tejto priamej investície do zlepšenia dostupnosti liekov na pediatrické použitie. Kombinácia povinností a odmien sa javí ako účinná, pokiaľ ide o zameranie pozornosti na vývoj liekov na pediatrické použitie. K využitiu odmien napriek tomu došlo len v prípade 55 % ukončených výskumných pediatrických plánov, pričom existujú prípady nadhodnotenia alebo podhodnotenia, ktoré poukazujú na určité obmedzenia súčasného systému. Stanovené ciele sa okrem toho nedosiahli v prípade povolenia na uvedenie na trh pre liek na pediatrické použitie a príslušnej odmeny.

Posilnenie pediatrického výskumu a zvýšenie počtu nových liekov s konkrétnymi pediatrickými terapeutickými indikáciami je povzbudivé. Postupom času sa vďaka nemu zníži používanie liekov pre dospelých v rámci detskej populácie mimo schválenej registrácie týchto liekov. Tieto pozitívne výsledky však nie sú rovnomerne rozložené vo všetkých terapeutických oblastiach, ale naopak často sa týkajú tých oblastí, ktoré sú výskumnými prioritami u dospelých, nie u detí.

²¹ V súlade s článkom 48 nariadenia príspevkov z rozpočtu EÚ vyplácaný agentúre EMA podporuje fungovanie jej pediatrických činností.

Z toho vyplýva, že nariadenie funguje najlepšie v oblastiach, v ktorých sa prekrývajú potreby dospelých a detských pacientov. Najmä pri ochoreniach, ktoré sú ojedinelé a/alebo jedinečné pre deti a ktoré sú v mnohých prípadoch rovnako podporované prostredníctvom právnych predpisov o liekoch na ojedinelé ochorenia, sa na veľké terapeutické pokroky často len čaká. Otázka, prečo odmena pre lieky na ojedinelé ochorenia v niektorých prípadoch nie je schopná motivovať pediatrický vývoj podobným spôsobom ako vývoj pre dospelých, si vyžaduje ďalšie preskúmanie.

Pred predložením akýchkoľvek zmien preto Komisia plánuje bližšie preskúmať kombinované účinky nariadenia o liekoch na ojedinelé ochorenia a nariadenia o liekoch na pediatrické použitie prostredníctvom spoločného hodnotenia týchto dvoch právnych nástrojov zameraných na podporu vývoja liekov v subpopuláciách, ktoré majú osobitné potreby. Keďže nedostatky identifikované v tejto správe sa často týkajú pediatrických chorôb, ktoré sa považujú za ojedinelé, je správne nastavenie parametrov možné len na základe takéhoto kombinovaného úsilia.

Táto správa nie je koncom, ale zásadným medzikrokom v diskusii o spoločnej vízii budúcich parametrov liekov na pediatrické použitie a liekov na ojedinelé ochorenia. Ďalšie hodnotenie na účel podpory tohto procesu má priniesť výsledky do roku 2019 tak, aby budúca Komisia mohla prijať informované rozhodnutie o možnostiach politik. Pri rozhodovaní o budúcnosti nariadenia o liekoch na pediatrické použitie bude možné zohľadniť aj nadchádzajúce výsledky hodnotenia dodatočného ochranného osvedčenia.

Komisia sa medzitým zaviazala k pozitívnemu programu konkrétnych opatrení s cieľom zefektívniť aktuálne uplatňovanie a vykonávanie spolu s EMA²² v prípade potreby. Môže ísť o tieto opatrenia:

- zabezpečiť dodatočnú transparentnosť nových povolených liekov s pediatrickými terapeutickými indikáciami,
- analyzovať skúsenosti s využívaním odkladov a zvážiť zmeny v praxi s cieľom zabezpečiť rýchlejšie dokončenie výskumných pediatrických plánov,
- revidovať procesy a očakávania týkajúce sa vybavovania žiadostí o pediatrické výskumné plány a v prípade potreby upraviť príslušné usmernenia Komisie,
- preskúmať možnosti diskusie o pediatrických potrebách v otvorenom a transparentnom dialógu so všetkými príslušnými zainteresovanými stranami, ako sú akademická obec, poskytovatelia zdravotnej starostlivosti, pacienti/opatrovatelia, siete pediatrických klinických skúšaní, priemysel a regulačné orgány,
- pravidelne poskytovať aktuálne informácie o vývoji a trendoch v oblasti pediatrických liekov v EÚ a
- podporovať medzinárodnú spoluprácu a harmonizáciu.

Okrem toho bude ďalej podporovať kvalitnú zdravotnú starostlivosť a výskum pre deti prostredníctvom projektov, ako sú napríklad európske referenčné siete spájajúce poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a odborné strediská. Tieto siete môžu v krátkodobom horizonte výrazne zlepšiť prístup k diagnostike a liečbe a priniesť zmenu v oblasti zdravia detí.

²² V tomto kontexte môže byť potrebné zohľadniť priority kontinuity činností v dôsledku premiestnenia agentúry EMA.