



Брюксел, 26.10.2017 г.
COM(2017) 626 final

ДОКЛАД НА КОМИСИЯТА ДО ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТА

Актуално състояние при педиатричните лекарства в ЕС — 10 години прилагане на Регламента на ЕС относно лекарствените продукти за педиатрична употреба

1. ВЪВЕДЕНИЕ

В днешно време съществува широк консенсус, че децата заслужават достъп до лекарства, които са били специално разработени и изследвани по отношение на употребата им при млади пациенти. При все това доскоро разработването и изпитването на педиатрични лекарства далеч не беше задоволително. Много от продуктите, използвани при деца, бяха предписвани и прилагани по-скоро въз основа на собствения опит на лекарите, а не въз основа на резултатите от клинични изследвания. Освен това лекарствата често не бяха налични във фармацевтична форма, подходяща за деца. Педиатрите трябваше да използват лекарства, разрешени за възрастни, като адаптират дозата и формата на прием. Например, като чупят таблетки за възрастни и използват само част от таблетката. Тази употреба не по предназначение на лекарства за възрастни създава риск от неефикасност и/или от нежелани реакции при деца. Страничните ефекти, които е възможно да не засегнат възрастните, могат да бъдат значими и сериозни при децата.

Проучванията показаха, че в много терапевтични области употребата не по предназначение е широко разпространена, често достигайки стойности над 50 %. Имунизацията на децата е важно изключение — една от историите на успеха на съвременната медицина.

Съществуват няколко причини, поради които разработването на педиатрични лекарства като цяло е останало пренебрегнато. До 80-те години на 20-ти век често се твърдеше, че децата следва да бъдат защитени от клинични изследвания по етични причини. Оттогава насам постепенно бе постигнат настоящият консенсус, че децата заслужават същото ниво на здравни грижи като всяка друга възрастова група, включително предписване на лекарствени продукти въз основа на доказателства. Икономическите съображения също представляват важен фактор за това, дружествата да се въздържат от проактивно инвестиране в този сектор. Фактът, че децата растат и съзряват, означава, че те не представляват хомогенна подгрупа. Потребностите и биологичните и физиологичните характеристики на новородените деца са много по-различни от тези на децата в юношеска възраст. Поради това често са необходими допълнителни изследвания по конкретна възраст, което усложнява процеса на разработване на педиатрични лекарства.

С цел решаване на този проблем бе приет Регламентът относно лекарствените продукти за педиатрична употреба¹ („Регламентът“). Бе счетено, че е необходима законодателна намеса, за да се обърнат досегашните тенденции. Законодателният акт бе изготвен въз основа на процес на консултация и обсъждане, който продължи няколко години. Също така той беше повлиян положително от развитията в Съединените щати, където в края на 90-те години на 20-ти век започнаха да се прилагат законодателни подходи за разработването на педиатрични продукти.

През 2017 г. се отбелязва десетата годишнина от влизането в сила на Регламента. В съответствие с член 50, параграф 3 от Регламента в настоящия доклад се описват неговите постижения, както от гледна точка на общественото здраве, така и от икономическа гледна точка, и се прави анализ на степента, в която са изпълнени

¹ Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба, ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1.

неговите цели. Макар че 10-годишният период осигурява богата база данни на придобит опит, той остава сравнително кратък от гледна точка на продължителните цикли на разработване на лекарствените продукти, които често обхващат десетилетие.

Настоящият доклад се основава на 10-годишния доклад, изготвен от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и нейния Педиатричен комитет², външно проучване на въздействието на Регламента, възложено от Комисията³, обществена консултация и обсъждания с държавите членки, Европейския парламент⁴, пациенти, дружества, заинтересовани страни и външни партньори относно техния опит във връзка с въздействието на Регламента.

2. РЕГЛАМЕНТЪТ ОТНОСНО ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ЗА ПЕДИАТРИЧНА УПОТРЕБА

Регламентът е структуриран около три основни цели:

- да насърчи и даде възможност за първокласни научни изследвания при разработката на лекарства за деца;
- да гарантира, че с течение на времето повечето лекарства, използвани при деца, са специално разрешени за подобна употреба и имат подходящи форми и формулации за съответната възраст; както и
- да увеличи наличието на качествена информация за лекарствата, използвани при деца.

За изпълнението на тези цели с Регламента се установява система от задължения, награди и стимули и се въвеждат мерки, с които да се гарантира, че по отношение на лекарствата се извършва редовна научноизследователска, развойна и разрешителна дейност, насочена към удовлетворяването на потребностите на децата. Той се основава на простата идея, че дружествата следва да бъдат задължени да проучват всеки продукт, който разработват, за потенциалната му употреба при деца, като по този начин постепенно се увеличи броят на продуктите с педиатрични показания.

Регламентът задължава дружествата да се споразумеят с ЕМА още на ранен етап относно разработването на педиатрична научноизследователска и развойна програма („план за педиатрично изследване“). Регламентът оказва пряко въздействие върху разходите за НИРД на дружествата, тъй като налага осъществяването на инвестиции в педиатрични изследвания. Ако дадено дружество не спази споразумението, съответното разрешително за употреба и

² 10-годишен доклад до Европейската комисия — общ доклад за опита, придобит като следствие от прилагането на Регламента относно лекарствените продукти за педиатрична употреба.

³ Technopolis, Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives (Проучване на икономическото въздействие на Регламента относно лекарствените продукти за педиатрична употреба, включително неговите награди и стимули), 2017 г.

⁴ Резолюция на Европейския парламент от 15 декември 2016 г. за Регламента относно лекарствените продукти за педиатрична употреба.

търгуване (за възрастни) може да бъде блокирано. Поради това Регламентът надхвърля механизмите, определени от законодателния акт относно лекарствата за редки заболявания („Регламента за лекарствата сираци“)⁵, в който се предвиждат единствено стимули за дружествата.

Установеното в Регламента задължение се допълва от други мерки, по-специално:

- система, предвиждаща освобождаване от изискването за лекарства, за които не е вероятно да бъдат от полза за деца, и система от отсрочки във връзка с момента на изпълнение на педиатричните мерки;
- награда за изпълнение на изискването: шестмесечно удължаване на сертификата за допълнителна закрила⁶;
- специална награда по отношение на лекарствата сираци: допълнителни две години търговска изключителност, които се добавят към съществуващите десет години, предоставяни по силата на Регламента за лекарствата сираци;
- нов вид разрешение за търговия — разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба (PUMA), с цел да се стимулира разработването на педиатрични показания за продуктите, незащитени с патент;
- експертен комитет в рамките на ЕМА — Педиатричният комитет (PDCO); както и
- система за безплатни научни консултации от страна на ЕМА за промишлеността.

Освен това Регламентът насърчава висококачествени изследвания и информация чрез други мерки, като например:

- мрежа от мрежи на равнище ЕС от изследователи и центрове за изпитвания за провеждането на педиатрични изследвания – Европейска мрежа за педиатрични изследвания към Европейската агенция по лекарствата (Eprg-EMA);
- списък на равнище ЕС на педиатричните нужди;
- публична база данни на педиатричните проучвания; както и
- изискване за дружествата да представят всички съществуващи педиатрични изследвания на разрешените за употреба лекарствени продукти за проверка от регулаторните органи.

⁵ Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 1999 г. за лекарствата сираци, ОВ L 18, 22.1.2000 г., стр. 1.

⁶ Регламент (ЕО) № 469/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г. относно сертификата за допълнителна закрила на лекарствените продукти, ОВ L 152, 16.6.2009 г., стр. 152.

Едно от безспорните постижения на Регламента е насочването на вниманието и финансовите инвестиции към разработката на педиатрични продукти. По същество дружествата бяха принудени да създадат педиатрична инфраструктура и да придобият експертни познания, за да осигурят подходящ капацитет за педиатрични изследвания, който да подпомага разработването на продукти.

През 2013 г. Комисията публикува първия доклад относно въздействието на Регламента и заключи, че са налице някои обещаващи признаци на напредък⁷. Тя обаче установи, че тъй като разработването на лекарствени продукти продължава дълго, ще бъдат необходими поне 10 години, за да се постигне пълно разбиране на ситуацията.

Съгласно член 50, параграф 3 от Регламента Комисията е задължена да публикува втори доклад през 2017 г. Във втория доклад трябва също така да бъде проучено дали следва да се обмислят изменения на Регламента.

3. ПОВЕЧЕ ЛЕКАРСТВА ЗА ДЕЦАТА

Стойностите показват, че Регламентът е оказал съществено въздействие върху разработването на педиатрични лекарства в ЕС. Понастоящем фармацевтичните дружества отчитат педиатричната разработка като неразделна част от цялостното разработване на лекарствените продукти, макар че някои от тях продължават да гледат на педиатричните изследвания по-скоро като на задължение от регулаторна гледна точка, а не като на процес, воден от самите дружества.

В периода 2007—2016 г. бяха издадени разрешителни за над 260 нови лекарства, предназначени за използване при деца (нови разрешителни за употреба и търгуване на лекарствени продукти и нови показания), повечето от тях във връзка с изискванията на Регламента. Броят на договорените планове за педиатрични изследвания (ППИ) през 2017 г. надхвърли 1000, като 131 от тях бяха приключени в края на 2016 г. Налице е ясна тенденция към увеличаване броя на приключените ППИ, като над 60 % са финализирани през последните три години. Освен това извършваните от компетентните органи оценки на педиатричните изследвания, осъществени преди приемането на Регламента (член 45), спомогнаха да се консолидират вече съществуващите доказателства, а информацията за продукта да се допълни с педиатрични данни.

Сравнението на ситуацията преди и след приемането на Регламента ясно показва положително въздействие от гледна точка на новоодобрените лекарства. Същото важи за сравненията на международно равнище между правните системи със и без специфично законодателство в областта на педиатричната употреба: при правните системи с въведени законодателни разпоредби се отчита значително по-голям брой нови педиатрични лекарства.

Посоченият по-горе количествен анализ ясно показва напредък. Тези резултатни стойности също така отговарят на очакванията, като се отчете фактът, че довеждането на лекарствен продукт до пазара може да отнеме до 10 години, като се подчертава постепенната промяна в резултат на Регламента.

⁷ По-добри лекарства за децата — от намерения към реализация, COM(2013) 443.

Същевременно издаването на разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти или добавянето на педиатрична информация към съществуващите разрешителни не води автоматично до незабавна достъпност на продукта за всички пациенти в детска възраст в ЕС. Това може да се дължи на висящи решения за възстановяване на разходи на национално равнище или на практика при предписването на лекарства, вследствие на която лекарите може да не преминат директно към новоодобрените продукти. В отговор на проучване, което осигури данни за настоящия доклад⁸, повечето респонденти прецениха, че увеличението на наличните лекарства е в диапазона 5—10 %. Що се отнася до практиката при предписването на лекарства, 58 % от респондентите посочиха, че в резултат на Регламента специалистите все по-често предписват одобрени лекарства в съответствие с лицензираните им показания за деца. Това показва положителна тенденция, но разкрива и определена инертност. Накрая намаляването на употребата не по предназначение при деца не зависи единствено от наличието на повече разрешени за употреба педиатрични лекарства, а от реалната им достъпност и употреба при болните.

В този контекст се констатира, че дружествата често разчитат на отложеното въвеждане на нови продукти, в резултат на което настъпва забавяне до постигането на пълна достъпност на продукта навсякъде в ЕС. Това не може да бъде предотвратено напълно дори ако в Регламента бъдат включени няколко инструмента, които да гарантират, че след приключването на ППИ и разрешаването на педиатричното лекарство, продуктът се пуска на пазара. Например свързаната със сертификата за допълнителна защита награда по член 36 се предоставя само ако продуктът е получил разрешително за употреба във всички държави членки. Член 33 също така включва задължение продуктът да бъде пуснат на пазара в рамките на две години от датата, на която е получено разрешителното за ново педиатрично показание.

Навременната достъпност на педиатричните лекарства също така може да се повлияе от забавеното приключване на педиатричните изследвания в сравнение с финализирането и разрешаването на съответния продукт за възрастни. Регламентът включва разпоредби за отсрочки за започването или завършването на някои или на всички мерки, съдържащи се в ППИ (член 20), за да се гарантира, че изследването се провежда само ако е безопасно и етично. Освен това така се цели да се избегне блокирането или забавянето на одобряването на лекарствени продукти за възрастното население.

Опитът сочи, че отсрочките са широко използван инструмент. На практика почти всички ППИ за нови лекарства, свързани с разработка за възрастни, включват отсрочка на една или повече мерки. По принцип отсрочката представлява полезен и подходящ инструмент и няма доказателства, че педиатричните изисквания водят до забавяне на обработката на заявления за продукти за възрастни. При все това в някои случаи Педиатричният комитет се е съгласявал с изключително дълги отсрочки. Това може да доведе до недоволство сред клиничните специалисти и пациентите, особено ако означава, че обещаващ педиатричен продукт ще стане достъпен едва години след разрешаването на продукта за възрастни. Освен това, ако началото на педиатричното изпитване бъде отложено за след разрешаването на продукта за възрастни, опитът сочи, че набирането на пациенти за педиатрични

⁸ Проучване на Technopolis, глава 5.

изпитвания става по-трудно. Възможно е родителите да не виждат добавената стойност от това да се съгласят тяхното дете да участва в клинично изследване, ако продуктът за възрастни вече може да се използва (не по предназначение) при деца. В някои случаи отсрочките са свързани и със закъснялото подаване на ППИ. Макар че се наблюдава тенденция към намаляване на случаите на закъсняло подаване (понастоящем 10—20 %), споразумението за отсрочка в тези случаи може да изисква по-внимателна проверка, за да не се позволи закъснялото подаване да бъде за сметка на бързия напредък при педиатричните терапии.

В рамките на този контекст ЕМА и нейният Педиатричен комитет понастоящем извършват преглед на най-добрите практики, за да гарантират последователност и избягване на значителни отсрочки. С оглед на развитието на науката може да се възрази, че договарянето на дълги отсрочки е равносилно на поставянето под въпрос на значимата терапевтична полза от разработването на продукта пред съществуващите лечения за пациентите в детска възраст. В тези случаи добавената стойност на педиатричните изследвания може да бъде незначителна. Освен това дългите отсрочки могат да подронят налагането на педиатричните изисквания и наличието на всякакви награди, особено ако периодът на отсрочката приключва след изтичането на сроковете за защита на продукта.

4. ПО-ДОБРИ ЛЕКАРСТВА ЗА ДЕЦАТА

През последните 10 години в резултат на Регламента бе отчетен значителен напредък по отношение на достъпността на лекарства за деца в някои терапевтични области. Като основни примери често се посочват ревматологията и инфекциозните болести. Значителният ръст на новите лечения за деца с ревматологични заболявания след приключването на ППИ преобрази този сектор, който преди се пренебрегваше.

Същевременно тези положителни развития не следват стратегически план, а често са свързани с развития на пазарите за възрастни. Тъй като отправната точка за повечето ППИ представлява научноизследователска и развойна програма за възрастни, напредъкът в педиатричната област зависи от прилагания от дружествата процес на разработка на съответния продукт за възрастни и се влияе от перспективите за приходи в конкретен пазарен сегмент. Когато нуждите на възрастните или пазарните очаквания се припокриват с педиатричните нужди, децата извличат пряка полза. При все това съществуват значителен брой заболявания, които са различни от биологична гледна точка при възрастните и децата, при които тежестта на заболяването за общественото здравеопазване е различна; или такива, от които боледуват само деца. Именно при тези заболявания въведеният с Регламента механизъм понякога не успява да се справи с научната, клинична и пазарна реалност.

Този проблем е двупосочен. Един актуален пример, при който вълната от нови разработки за възрастни е възможно да създаде риск от претоварване на системата, е диабет тип II; заболяване, което се характеризира с постоянно нарастващо разпространение сред възрастните от 80-те години на 20-ти век насам. През последните години много дружества се концентрираха върху тази терапевтична област, което доведе до връх в дейностите и до развиваща се поредица от нови продукти. Тези вълни водят до паралелно увеличение на броя на програмите за педиатрични изследвания, макар че — от гледна точка на терапевтичните нужди —

може би и по-малък брой би бил достатъчен предвид факта, че диабет тип II все пак се среща относително рядко при деца. Несъответствието между тежестта на това заболяване за общественото здравеопазване при възрастните и при децата може също така да доведе до свързани с осъществимостта проблеми при провеждането на педиатрични изпитвания, тъй като е възможно просто да няма достатъчно млади пациенти, които да бъдат включени в проучванията съгласно ППИ. За преодоляването на тези проблеми бе предложено дружествата да извършват съвместни изследвания, за да се използва по-добре ограниченият брой пациенти. Дружествата обаче изпитват колебания, особено ако става въпрос за разработки с широк комерсиален потенциал при възрастните. Същевременно Педиатричният комитет не е в позиция да приоритизира между различни ППИ за една и съща терапевтична област. Това често е парадоксална ситуация, тъй като единствено резултатите от клиничните изпитвания биха могли да помогнат на Педиатричния комитет да прецени кои съединения могат да доведат до най-обещаващите резултати при деца. При все това намесата на Педиатричния комитет и договарянето на план за педиатрично изследване обикновено се осъществяват преди резултатите да станат достъпни, тъй като целта на ППИ е да се определят и съгласуват проучванията, които трябва да бъдат проведени.

В другата крайност са заболяванията, които се срещат само при детското население, при които разработката на педиатрични продукти обикновено зависи от стратегическото решение на дружеството да инвестира в тази област, независимо от евентуална текуща програма за продукт за възрастни. Това е особено вярно за редки заболявания при децата, като например педиатрични онкологични заболявания.

Успокоително е, че анализът на договорените ППИ показва, че те обхващат широк кръг терапевтични области, като инфекциозните заболявания (12 %), онкологичните заболявания (10 %) и ендокринните/метаболитните заболявания (9 %) са на челно място, но нито една конкретна област не е доминираща. Като цяло това е добър знак, тъй като показва наличието на педиатрични дейности, обхващащи широка гама от заболявания. При все това големият брой на договорените ППИ не означава автоматично голям брой приключени ППИ. Понастоящем здравословните проблеми с най-голям брой приключени ППИ са в областите на имунологията/ревматологията (14 %), инфекциозните заболявания (14 %), сърдечносъдовите заболявания и ваксините (10 % във всяка от тях), като на онкологичните и ендокринните/метаболитните заболявания се падат едва 7 % от приключените ППИ. Освен това развитието от гледна точка на договорените и приключени ППИ не отговаря непременно на тежестта за общественото здравеопазване на заболяванията при деца, с което се подчертава фактът, че разработването на педиатрични лекарства често се ръководи от разработването на лекарства за възрастни. Възможностите на Регламента за насочване на дейности към определени терапевтични области са ограничени. Той представлява важен катализатор, но качествено въздействие продължава да зависи от пазарните сили, факторите за растеж и стратегическите съображения на дружествата.

Когато се обсъждат педиатричните нужди, педиатричната онкология често се посочва като пример за недостатъчен напредък в област с големи и неудовлетворени педиатрични нужди. Въпреки че онкологичните заболявания при деца са редки, това все пак е водещата причина за смъртност поради заболявания след ранното детство, въпреки че през последните десетилетия процентът на оцеляване при някои видове онкологични заболявания се повиши.

Обсъжданията относно педиатричната онкология често са свързани с концепцията за освобождаването от изискванията, установено в член 11 от Регламента, съгласно което при определени обстоятелства може да бъде предоставено освобождаване от изискването за ППИ за конкретни лекарствени продукти или класове лекарствени продукти. Това е валидно, ако има вероятност даден продукт да бъде неефективен или небезопасен за деца, или ако не представлява значима терапевтична полза пред съществуващите лечения. Предоставя се освобождаване от задължението и ако заболяването или здравословният проблем, за който е предназначен продуктът, се среща само сред възрастните.

Освобождаването цели да се избегнат ненужни или дори неетични изследвания и правилно да се определи обхватът на задълженията, като то се счита за подходящ инструмент. В периода 2007—2016 г. ЕМА предостави няколко освобождавания на класове лекарствени продукти и 486 освобождавания на конкретни продукти за употреба на дадено лекарство при един или повече здравословни проблеми. При все това, макар като цяло да е уместно да се предоставя освобождаване от педиатрични изследвания, ако целевото заболяване не се среща при деца, не е изключено съответното съединение все пак да е от полза за деца, но при друг здравословен проблем. Например, макар много педиатрични онкологични заболявания да имат биологични сходства с онкологичните заболявания при възрастни, те засягат различни органи и поради това обикновено се разглеждат като различни заболявания. В съответствие с това дружествата могат да имат право на освобождаване дори ако механизмът на действие и молекулярната цел на съединението, разработено за възрастни, се окажат ефективни и за лечението на някои педиатрични онкологични заболявания.

През последните няколко години се наблюдава ръст на навлизащите на пазара иновативни лекарства за онкологични заболявания при възрастни с някои първи по рода си продукти, с които се създават по-добри възможности за лечение, подобрени резултати за пациентите и по-дълга преживяемост. Понастоящем средствата за лечение на онкологични заболявания представляват най-голямата категория нови лекарства, включително от гледна точка на потенциала им за генериране на приходи. Освен това се очаква те да продължат да променят ситуацията при терапиите⁹.

Приблизително една четвърт от всички лекарства, които понастоящем се намират в напреднал етап на разработка, представляват терапии при онкологични заболявания. Един от показателите за продължаващия голям интерес към разработването на лекарства срещу рак представлява и Регламентът за лекарствата сираци, тъй като терапиите при онкологични заболявания принадлежат към най-често обозначаваните като редки здравословни проблеми, което разкрива тенденция към лекарства с тясна насоченост¹⁰. Този темп на напредък при терапиите за възрастни обаче засега не намира отражение при пациентите в детска възраст. Най-често използваните лекарства при някои педиатрични онкологични

⁹ QuintilesIMS Institute, Outlook for global medicines through 2021 (Перспективи за глобални лекарства до 2021 г.), декември 2016 г.

¹⁰ Европейска комисия, Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products (Опис на стимулите на Съюза и държавите членки за подпомагане на научните изследвания, разработването и достъпността на лекарствени продукти сираци), SWD(2015)13.

заболявания датират от 90-те години на 20-ти век, в случай че изобщо съществуват такива.

Същевременно Регламентът оказва въздействие и доведе до разрешаването на нови продукти срещу онкологични заболявания. Приключени са седем разработки в ППИ, които осигуряват варианти за лечение на високостепенна глиома, рабдомиосарком, астроцитом и остра лимфобластна левкемия.

Броят на договорените ППИ за лекарства срещу рак (68), които обхващат над 30 различни механизма на действие, представляват обещание за допълнителни подобрения в бъдеще. Някои от тези ППИ се основават на принципа на механизма на действие, т.е. макар че дружеството евентуално е могло да разчита на освобождаване, то се е ангажирало да извърши педиатрични изследвания с оглед на потенциалната полза от съединението за лечение на онкологични заболявания в детска възраст.

Възможно е вторичните ефекти на Регламента да са допринесли за поемането на тези ангажменти, тъй като Регламентът по дефиниция стимулира дружествата да укрепят експертните си познания в областта на разработката на педиатрични лекарства. Това може да е повлияло на стратегическите решения на дружествата в полза на покриването на педиатричните нужди, по-специално чрез използването на иновативно проектиране на изпитванията, като например изследвания в пакет, при които съединението се изпитва по отношение на множество видове онкологични заболявания, за да се извърши ранен подбор на най-перспективните разработки. Освен това ЕС предоставя целево финансиране за научни изследвания на областта на рака, включително чрез Европейския фонд за стратегически инвестиции¹¹.

Посочените по-горе резултати са нееднозначни, което доведе до някои искания за засилено използване на принципа на механизма на действие и за законодателни промени на концепцията за освобождаване, така че дружествата да бъдат принудени да инвестират повече средства в разработването на лекарства за педиатрични онкологични заболявания. Това обаче би могло да повлияе върху предвидимостта на обхвата на ППИ и да накара дружествата да преразгледат цялостното разработване на продукти.

През 2015 г. ЕМА преразглежда своето решение за освобождаване на класове лекарствени продукти в контекста на принципа на механизма на действие и ограничи неговия обхват. Този подход може да спомогне за ангажиране на дружествата, които разработват лекарства срещу рак. Ако тези дружества все пак желаят да се възползват от освобождаване, те трябва да го обосноват чрез пряко заявление до Педиатричния комитет (чрез освобождаване за конкретен продукт). Този процес позволява пряко обсъждане с цел изтъкване на педиатричния потенциал, независимо от заявлението за освобождаване. Освен това по този начин дружествата ще бъдат принудени да се свържат с комитета на по-ранен етап от разработването, за да получат сигурност относно изискванията съгласно Регламента. Ефектите от този преглед на освобождаването на класове лекарствени продукти все още предстои да се усетят, тъй като тригодишният преходен период

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

все още не е изтекъл, но подходът може да позволи подобро участие на дружествата вместо налагане на задължителни правила.

Освен това все още не е съвсем ясно защо дружествата не се възползват от предимствата на Регламента за лекарствата сираци по отношение на педиатричните онкологични заболявания по начина, по който го правят във връзка с онкологичните заболявания при възрастни. Значителен брой нови продукти срещу рак се развиват благодарение на стимулите, осигурени от Регламента за лекарствата сираци, докато положението при педиатричните онкологични заболявания не е същото, въпреки че всички те се категоризират като редки по смисъла на Регламента за лекарствата сираци.

5. ПОСТИГАНЕ НА НАПРЕДЪК ПО РАЗРАБОТКАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ САМО ЗА ПЕДИАТРИЧНА УПОТРЕБА

Положителното въздействие на Регламента и стимулираната от него промяна в културата са най-ясно забележими при интегрирането на разработката на педиатрични продукти в цялостното разработване на нови лекарства. То не е толкова очевидно при разработката на лекарствени продукти само за педиатрична употреба, които не произтичат от проект на лекарствен продукт за възрастни, а при които дружеството цели да разработи лекарство, предназначено само за деца и насочено към конкретно заболяване при деца.

Наличните данни не осигуряват достатъчно доказателства за категорични заключения. Съществуват някои твърдения, че по отношение на продуктите, предназначени само за деца, процесът на ППИ добавя допълнително ниво на сложност за продукт, чието предназначение е да се лекуват деца, като потенциално удължава сроковете за разработка. Макар че ЕМА и Педиатричният комитет все пак могат да осигурят полезни насоки и ще гарантират разработка, която обхваща всички релевантни подгрупи от детското население, въздействието не е толкова значително, колкото при разработките въз основа на лечението за възрастни. Въпреки това поне през първите години от действието на Регламента е възможно дружествата да са отдали приоритет на педиатричните проекти, които са свързани с разработки за възрастни, пред изцяло педиатричните проекти, за да гарантират навременното им приключване. Макар че това би могло да се промени с течение на времето, по-специално за редките заболявания при деца изглежда необходимо да се разбере по-добре комбинираното въздействие на Регламента за лекарствата сираци и на Регламента относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и начинът, по който те си взаимодействат, за да се оцени добавената стойност на тези нормативни актове при заболявания, които се срещат само при деца.

Съществува една категория при разработката на лекарствени продукти само за педиатрична употреба, по отношение на която Регламентът се опитва да генерира конкретен интерес, но засега неуспешно. С Регламента бе въведена концепцията за разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба (PUMA). Основната цел на концепцията PUMA (член 30) е да се стимулират научните изследвания в областта на съществуващи съединения, незащитени с патент, и/или чрез разрешителното за употреба и търгуване на лекарствени продукти да се подпомогне преобразуването на известни случаи на употреба не по предназначение в разрешена употреба, която е по-безопасна и по-добре регламентирана. След одобряването PUMA осигурява на производителя

десетгодишен период на пазарна защита, по време на който на пазара не могат да бъдат пускани генерични копия на продукта.

Досега са предоставени само три PUMA. Това очевидно е под очакваните равнища предвид факта, че по линия на РП7 от няколко години се отпуска специално предвидено финансиране от ЕС за лекарства, незащитени с патент. Макар че ЕМА договори над 20 ППИ с цел предоставяне на PUMA, все още не е ясно колко от тях ще бъдат приключени и ще доведат до пазарната реализация на нов продукт.

В опит да генерират допълнителен интерес, през 2014 г. Комисията и ЕМА уточниха, че ППИ за PUMA не трябва непременно да обхваща всички възрастови групи, но ефектът засега е ограничен. Макар че това може да позволи на дружествата да насочат своите изследвания към най-често засегнатите подгрупи от детското население, така се създава риск от допълнително намаляване на целевата популация и потенциалните приходи.

Концепцията PUMA се характеризира с проблеми, които са подобни на проблемите при всяка схема, която цели да стимулира дружествата да инвестират в допълнителни изследвания за известни съединения, които са на пазара от дълго време („търсене на нови терапевтични показания на лекарства“). Разработчиците на лекарства се опасяват, че PUMA няма непременно да възпрепятства лекарите да продължат да използват не по предназначение конкурентни продукти със същата активна съставка, но разрешени за други показания, при по-ниски разходи, нито пък ще попречи на заместването на техния продукт с по-евтини форми на равнището на аптеките. Освен това платците в националните системи за здравеопазване като цяло се колебаят относно даването на съгласие за по-висока цена за такива продукти.

Като се има предвид ограниченият понастоящем брой на предоставените PUMA, не е възможно да се провери нито дали тези рискове са основателни, нито икономическата стойност от предоставянето на PUMA. Макар че наличните данни показват, че разрешените посредством PUMA продукти са обект на положителни решения за възстановяване на разходи в няколко държави членки и че те представляват добър икономически аргумент, това може да е просто изключение от правилото, отчасти подкрепено от специфичните характеристики на продуктите, а не от самата концепция PUMA.

Това показва, че търговският успех на PUMA се повлиява от сложни фактори, които на практика не могат да намерят решение на равнище ЕС. Те засягат вземането на решения надолу по веригата на национално равнище, което е извън обхвата на правото на ЕС. Законодателните стимули не могат да заместят икономическия успех. Съществуват някои предположения, че PUMA може да бъде ефективно, когато се изисква специфична формулация или фармацевтична форма за деца, но дори тази хипотеза да е валидна на теория, опитът сочи, че етикетът PUMA не изключва напълно възможността лекарите да продължат да предписват продукти, които не са адаптирани за деца.

6. РАЗХОДИТЕ ЗА ПЕДИАТРИЧНИ ЛЕКАРСТВА

С Регламента се създава допълнителна тежест за фармацевтичните дружества, тъй като те трябва да извършват педиатрични изследвания, които в противен случай

може би нямаше да предприемат. Това налага допълнителни инвестиции и контрол на спазването. В Регламента обаче това задължение е обвързано със система от награди, за да се позволи на дружествата да възстановят допълнителните първоначални разходи, които са понесли в резултат на задължението, посредством удължени периоди на защита. В това отношение системата в ЕС се различава от системата в САЩ, където педиатричните изисквания, наложени от Администрацията по храните и лекарствата на САЩ (FDA), не са обвързани с награда, с изключение на случаите, в които дружествата доброволно извършват допълнителни изследвания вследствие на съответно „Писмено искане“ от американската FDA.

Наградата става достъпна, след като ППИ бъде приключено и резултатите от него бъдат отразени в съответното разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти. Дружеството има право на наградата дори ако резултатите от педиатричните изследвания в крайна сметка не подкрепят педиатрична употреба на съединението, тъй като е предназначена да компенсира научните изследвания като такива, а не като конкретен резултат. В Регламента се прави разграничение между две основни награди — награда за SPC (сертификата за допълнителна защита) и награда за лекарства сираци. Те се изключват взаимно и обслужват различни цели, но и двете водят до отлагане на навлизането на пазара на конкурентни продукти. Следователно допълнителните приходи, които се осигуряват от наградите, в крайна сметка се покриват от платците в националните системи за здравеопазване и/или от пациентите, тъй като обществото не извлича полза от повишена конкуренция и по-ниски цени за удължения период на търговска изключителност.

Съгласно член 36 от Регламента дружествата могат да получат шестмесечно удължаване на срока на валидност на SPC. SPC представляват автономно право *sui generis*, свързано с наличието на основен патент. Те компенсират патентоприетеля за дългите периоди за получаване на разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти, през които патентоприетелят не може да пристъпи към пазарна реализация на патента. Поради това SPC осигурява подобна на патентно право позиция за определен срок (от нула до максимум пет години). Именно този срок се удължава чрез наградата за SPC или може да стане положителен, ако преди това е бил отрицателен¹². Интересно е да се отбележи, че законодателят избра външна система от награди, свързана с патентния статут на даден продукт, пред система от награди за специфични фармацевтични продукти под формата на регулаторна защита на данните.

Наградата за лекарства сираци (член 37) се състои от двугодишно удължаване на периода на търговска изключителност за лекарствения продукт сирак, т.е. до 12 години. Една от причините да се въведе специфична награда за лекарства сираци е, че при обсъждането на правното предложение за Регламента повечето от лекарствените продукти, обозначени като лекарства сираци, бяха незащитени с патент. Поради това бе сметнато, че е уместно да се предвиди алтернативна награда, за да се гарантира, че производителите на лекарствени продукти сираци също могат да имат достъп до компенсация.

¹² Решение на Съда по дело C-125/10 Merck Sharp & Dohme/Deutsches Patent- und Markenamt, EU:C:2011:812.

Системата на Регламента се гради върху допускането, че продуктите, които попадат в обхвата на изискването за ППИ, следва да бъдат допустими за наградата след приключване на педиатричната разработка. При все това на практика не всички дружества са в състояние да получат награда. Стойностите показват, че към настоящия момент едва 55 % от приключените ППИ получават награда. Повечето от наградите са под формата на удължаване на SPC. В няколко случая е предоставен период на търговска изключителност за лекарствен продукт сирак. Макар да се очаква, че с течение на времето ще се увеличи дялът на продуктите, обхванати от наградата, тъй като дружествата ще започнат да планират по-добре и на по-ранен етап своите педиатрични изследвания, малко вероятно е успеваемостта да достигне 100 %.

6.1. Наградата за сертификата за допълнителна защита

Удължаването на SPC често се счита за по-ценната награда. Към края на 2016 г. наградата за SPC е предоставена за над 40 лекарства, а дружествата кандидатстват за съответните сертификати на национално равнище. От броя на предоставените удължавания на SPC през последните 10 години (над 500) се вижда, че дружествата редовно получават наградата от националното патентно ведомство, пред което кандидатстват. Това показва, че системата от награди функционира.

Същевременно използването на външна система от награди, свързана с друг правен инструмент, води до усложнения и липса на ефикасност. Например SPC представляват национални режими, което означава, че удължаването трябва да бъде получено чрез националното патентно ведомство във всяка държава членка, в която е получен SPC, и съответно някои считат това за твърде сложна процедура.

Освен това заявлението за удължаване на SPC трябва да бъде подадено две години преди изтичането на сертификата. В някои случаи дружествата изпускат своята награда, защото не са успели да приключат ППИ навреме. От друга страна, този краен срок стимулира дружествата да ускорят приключването на педиатричните изследвания и гарантира, че производителите на конкурентни генерични продукти научават достатъчно рано за удължаването на периода на защита, който може да повлияе на пускането на генерични копия на пазара.

Понастоящем Комисията извършва оценка на Регламента за SPC, за да оцени доколко този инструмент е полезен¹³. Резултатите и последиците за бъдещето на системата за SPC все още не са известни, но се очакват през следващите месеци. Евентуалното модернизиране или коригиране може да отстрани някои проблеми с ефикасността в системата за SPC, но също така може да окаже пряко въздействие върху функционирането на системата от награди във връзка с педиатричните изследвания, а оттам и върху самия Регламент. Поради това е важно резултатите от тази оценка да се вземат предвид във всяко политическо решение относно Регламента.

¹³ ГД „Вътрешен пазар, промишленост, предприемачество и МСП“, Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions (Оптимизиране на правната рамка за индустриалната собственост на вътрешния пазар, свързана със сертификатите за допълнителна защита (SPC) и освобождаването от патента за научноизследователски цели), 16.2.2017 г.

Паричната стойност на наградите за SPC зависи до голяма степен от цялостните приходи, генерирани от даден продукт в рамките на периода, в който е защитен чрез SPC. Производството на конкурентни генерични продукти за цялата гама на продукта (включително употреба за възрастни) се отлага, с което на притежателя на сертификата за разрешително за употреба и търгуване се осигурява допълнителен период на по-високи приходи. В исторически план този период съвпада с върха в продажбите. Новите пазарни тенденции обаче могат да доведат до намаляване на периода на възвръщаемост. Позицията на даден продукт на пазара може постепенно да бъде ограничена с навлизането на пазара на нови иновативни продукти в същия терапевтичен клас.

За да се изчисли произтичащата от наградата икономическа полза за дружествата, на първо място трябва да се установят регулаторните разходи, които дружествата понасят във връзка със спазването на ППИ. Въз основа на външно проучване, възложено от Комисията¹⁴, общите разходи вследствие на Регламента за цялата промишленост се изчисляват на 2,1 милиарда евро годишно. Тази стойност произтича от екстраполация, която се основава на 85 реални ППИ. Общите разходи за НИРД се равняват средно на 18,9 милиона евро на ППИ, като всеки план включва средно по три клинични изпитвания. В допълнение към това дружествата поемат постоянни разходи в размер на около 720 000 EUR във връзка с подаването на първоначалните документи за ППИ и последващи изменения.

Макар че тези средни стойности се основават на относително надежден обем на извадката, рисковете от надценяване или подценяване не могат да се изключат напълно. Освен това изчисленията въз основа на средни стойности предполагат наличието на отклонения, особено по отношение на разходите за клинични изпитвания (фази II и III), на които се пада най-големият дял от разходите за НИРД¹⁵. Независимо от това стойностите показват, че допълнителните разходи, които промишлеността понася в резултат на Регламента, водят до ограничено увеличение на общите разходи за разработване на лекарства.

За да се сравнят тези разходи със стойността на наградата за SPC, специално бяха анализирани осем лекарствени продукта. Този подбор включва продукти, за които е получено удължаване на SPC и защитата на които е изтекла преди края на 2014 г. Обемът на извадката естествено е доста малък, тъй като само малка част от продуктите с приключени ППИ са с изтекли права за търговска изключителност и съответно осигуряват данни за ефекта от това върху приходите. Макар че стойностите за тези продукти трябва да се тълкуват внимателно, тъй като е възможно в ранните години дружествата да са отдали приоритет на продуктите с най-голяма очаквана възвръщаемост на инвестициите в резултат на удължаването на SPC, те осигуряват някои интересни разкрития по отношение на икономическата стойност на наградата чрез сравнение на действителните приходи при удължаването на SPC с хипотетичните приходи без такова удължаване.

Данните показват, че спадът в цените на продуктите с търговска марка често започва през първото тримесечие след изтичането на търговската изключителност, но в ограничена степен (до 20 %), след което продължава. Налице са съществени

¹⁴ Проучване на Technopolis, глава 2.

¹⁵ Проучване на Technopolis, глава 2,2.

разлики между продуктите и държавите, най-вероятно свързани с конкурентоспособността на конкретния терапевтичен пазар и/или националните политики за стимулиране на създаването на генерични заместители, което води до значителни разлики в икономическата стойност на удължаването на SPC като процент от общите приходи (между 10 и 93 %). Като цяло коригираната икономическа стойност на наградата за SPC за осемте разгледани продукта възлиза на 926 милиона евро, като приходите са свързани по-специално с някои продукти с широк комерсиален потенциал, включени в обема на извадката.

Макар че тази стойност може да бъде съпоставена със средните разходи за НИРД на ППИ (18,9 милиона евро), при прилагането на по-подробен подход може да се обърне специално внимание на базираното на продуктите съотношение между ползите и разходите за осемте разработки-. Това означава съпоставяне на очакваните ползи за обществото и детското здраве в резултат на наложената разработка на педиатрични продукти и разходите за обществото от допълнителната монополна рента, която дружеството получава чрез системата от награди.

Това съпоставяне е с проучвателно естество, тъй като с него се цели да се обозначи с парична стойност положителното въздействие от гледна точка на подобреното лечение на деца и намаляването на употребата не по предназначение, както и потенциалът от нежелани лекарствени реакции. Въз основа на модел, разработен като част от икономическото проучване, при два от осемте продукта е налице изключително благоприятно съотношение между ползите и разходите за системите за здравеопазване при изчисляване за 10-годишен период, т.е. ползите за обществото и за здравето в парично изражение са по-големи от допълнителните разходи поради допълнителната монополна рента. Всички други продукти са с отрицателно съотношение между ползите и разходите за период от 10 години, особено що се отнася до продуктите, при които приключването на ППИ не е довело до ново педиатрично показание. Макар че все пак е полезно да се знае със сигурност, че даден продукт за възрастни не следва да се употребява при деца, икономическата стойност на тази информация е много по-малка в сравнение със случаите на продукти, които осигуряват нови алтернативи за лечение на пациенти в детска възраст.

Възможно е обаче да се наложи тези основани на продуктите резултати да се коригират във връзка с продуктите, за които е трябвало да се спази задължението за ППИ, но не е получена награда през съответния период (около 45 %). Благодарението на тях е получена ценна педиатрична информация, без обществото да заплаща понесените разходи чрез допълнителни монополни ренти. Ако тези продукти се включат в уравнението, резултатите се подобряват, но съотношението между ползите и разходите остава отрицателно.

Освен това Регламентът може да доведе до разпространение на икономическото въздействие поради допълнителните инвестиции в НИРД, насочени към нови и подобрени лекарства, които водят до осъществяването на допълнителни инвестиции и допринасят за създаването на работни места, растеж и иновативни дейности в различни сектори. Една по-консервативна прогнозна норма на възвръщаемост на инвестиции в размер на 2,1 милиарда евро годишно в педиатрична НИРД след 10 години би могла да доведе до обществена възвръщаемост от около 6 милиарда евро¹⁶. Тази прогнозна обществена

¹⁶ Проучване на Technopolis, глава 6.

възвръщаемост е значително по-висока от икономическата стойност на удължаването на SPC, което предполага, че в парично изражение ползите от Регламента за обществото надхвърлят разходите за допълнителната монополна рента.

6.2. Наградата за лекарства сираци

Досега наградата за лекарства сираци, представляваща две допълнителни години на търговска изключителност, е дадена на седем продукта, за първи път през 2014 г. В някои случаи обаче дружествата доброволно се отказват от обозначението „лекарство сирак“, за да покрият критериите за наградата за SPC. Това може да се обясни с факта, че наградата за SPC защитава цялата група продукти на конкретно съединение с различни терапевтични показания, докато наградата за лекарства сираци е ограничена до защита на употребата на лекарството като лекарство сирак. Поради това, когато лекарствата са насочени както към често срещани, така и към редки заболявания, приходите от 6-месечно удължаване на SPC могат да бъдат по-големи от двете допълнителни години търговска изключителност във връзка с лечението на рядко заболяване.

Важен фактор би могъл да бъде това, че все повече от новоодобрените лекарства сираци са защитени с патенти (понастоящем над 90 %), което е положителна новина, тъй като показва, че осигурената от Регламента за лекарствата сираци система привлича иновативни продукти въз основа на нови изследвания. От друга страна, това е признак за слабост по отношение на наградата за лекарства сираци, която е насочена най-вече към продукти, незащитени с патент, и за която не е присъща гъвкавост, която да позволи на дружествата да запазят статута на лекарствен продукт сирак и същевременно да изберат наградата за SPC.

На този етап и без допълнителни проучвания е невъзможно да се изчисли икономическата стойност на наградата за лекарства сираци въз основа на подобен обем на извадката като използвания за наградата за SPC, тъй като защитата на повечето от продуктите все още не е изтекла. Поради това е невъзможно да се анализира действителното въздействие от прекратяването на търговската изключителност върху приходите. Например няма гаранция, че генеричните продукти ще навлязат на пазара със същата скорост като при продуктите, които не представляват лекарства сираци, или че такива продукти изобщо ще навлязат с оглед на рядкостта на заболяването и ограничения размер на съответния пазар. Независимо от това за изчисляване на икономическата стойност може да се използва сходен икономически модел, какъвто е подходът, използван за изчисляването на наградата за SPC, като основната разлика се състои в това, че забавянето е две години, а не шест месеца.

7. ПОДОБРЕНО ПРИЛАГАНЕ

Съгласно Регламента ЕМА и нейния Педиатричен комитет носят основната отговорност за обработването на ППИ, предоставянето на отсрочки и освобождаване. Следователно ЕМА изпълнява ключова роля при прилагането на Регламента. Бяха положени усилия от първите години на прилагане да бъдат извлечени поуки и да бъдат опростени становищата за ППИ, така че да се намали необходимостта от изменение в случай на несъществени промени по програмата. Тези усилия спомогнаха за понижаване на общия процент промени, въпреки че

стойностите показват, че средно всеки ППИ се изменя поне веднъж. Най-често срещаните причини за това са свързани със сроковете (43 %) или с броя на децата, участващи в дадено проучване (14 %).

Освен това при преразглеждането на насоките на Комисията за формата и съдържанието на планове за педиатрични изследвания през 2014 г.¹⁷ бяха въведени мерки за рационализиране на процеса по договаряне на планове. Освен това през 2015 г. ЕМА застана начело на срещи с дружествата за осъществяване на взаимодействие на ранен етап, за да се създадат условия за интегрирането на педиатричните нужди при ранните фази от разработването на лекарства. Въз основа на този опит концепцията за участие в ориентирано към проекти обсъждане на разработки понастоящем се преразглежда, като целта е да бъдат обсъдени подходящият график и интегрирането на педиатричните мерки в контекста на цялостните разработки.

Осигуряването на възможност за обсъждане на продуктите и за обмен на опит между отделните комитети и работни групи в рамките на съответните им сфери представлява важна част от координационната функция на ЕМА. В областта на разработката на педиатрични продукти това е свързано по-специално с взаимодействието на Педиатричния комитет с други научни комитети или консултативни работни групи. За да бъде възможно такова сътрудничество, постоянно се извършват подобрения.

За да се повиши сътрудничеството между отделните региони, през 2007 г. беше създаден дискуссионен форум за редовен обмен на информация, предимно чрез телеконференции („педиатричен клъстер“), който включва членове на американската FDA и ЕМА. Впоследствие към клъстера се присъединиха японската агенция за фармацевтични продукти и медицински изделия (PMDA), Министерство на здравеопазването на Канада и австралийската администрация за терапевтични стоки (TGA) като наблюдател. През 2013 г. ЕМА и американските ѝ колеги стартираха т. нар. „срещи за коментиране“ по планове за педиатрични изследвания, които са били представени както на ЕМА, така и на FDA, и съответно се преглеждат и от двете агенции. Макар че са неформални и необвързващи, срещите и обсъжданията между двете агенции спомогнаха за съгласуването на техните възгледи, както и за избягване на противоречащи си изисквания по отношение на програмата за разработка на педиатрични продукти.

При все това отчитането на ключови аспекти от разработката на лекарства продължава да бъде предизвикателство за ЕМА и нейния Педиатричен комитет, както и за дружествата, когато определена информация все още не е известна или когато обсъжданията се базират на допускания и оскъдни данни. По-специално това е така, защото една от целите на планове за разработка на педиатрични продукти е да се създаде правна сигурност относно очакванията на регулаторните органи спрямо дружествата. От друга страна, единствено ранното планиране позволява безпроблемно интегриране на разработката на педиатрични продукти в цялостната разработка на продукти, вместо това да е последваща възможност. По принцип това следва също така да доведе до по-ефективна (от гледна точка на разходите) НИРД, тъй като позволява например да се обмисли включването на

¹⁷ Насоки за формата и съдържанието на заявленията за одобрение или изменение на планове за педиатрични изследвания, ОВ С 338, 27.9.2014 г., стр. 1.

пациенти в детска възраст (например подрастващи) в изпитванията за възрастни и в ранното планиране при разработването на формулации, като по този начин се намаляват цялостните разходи за разработка.

8. ПОВЕЧЕ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ ПРИ ДЕЦА

Регламентът цели да гарантира сдобиването с доказателства за качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, преди съответният продукт да се използва при деца. Това налага извършването на повече клинични изследвания при деца, преди лекарствата да бъдат разрешени. Наличните данни показват значително увеличение. Делът на клиничните изпитвания, които включват деца, в европейската база данни за клинични изпитвания EudraCT се е увеличил с 50 % в периода 2007—2016 г. — от 8,25 % на 12,4 %. Освен това са се увеличили значително изследванията при пренебрегвани досега подпопулации в детска възраст. Преди приемането на Регламента при разработката на лекарства почти не са се извършвали изследвания с новородени.

В общ план законодателството на ЕС разполага с подходящите инструменти, за да гарантира, че педиатричните изследвания са валидни от научна гледна точка и коректни в етично отношение. Тези аспекти се отчитат не само от Педиатричния комитет на ЕМА, когато оценява ППИ, но и от националните етични комисии и регулаторните органи, отговорни за разрешаването на отделните клинични изпитвания.

Регламентът насърчи експертните обсъждания относно оптималното проектиране на педиатричните изпитвания. Това включва инициативи, свързани с обмен на добри практики, както и разработването на нови научни насоки. Важен фактор представлява създаването на мрежа от изследователски мрежи към ЕМА (Enpr-EMA)¹⁸, която в резултат на успешната си дейност вече надхвърли границите на Европа чрез регистрацията на американски, канадски и японски национални и мултидисциплинарни мрежи-.

Бяха стимулирани също така допълнителното разработване на иновативни концепции за изпитвания, както и стратегии за моделиране и симулации, за да се намали броят на необходимите участници в изследванията. Освен това Регламентът насочи вниманието към дебата относно ролята, която децата следва да изпълняват в решенията относно изследванията. Инициативите варират от създаването на консултативни групи от млади хора, през обсъждането на подходяща информация относно клиничните изследвания за пациентите и родителите, до практически въпроси като формулярите за съгласие.

Въпреки това при педиатричните изпитвания възникват специфични предизвикателства. Например трудностите при набирането на пациенти често водят до забавяне при провеждането и приключването на изпитванията. Педиатричните изпитвания също така често се провеждат в няколко изследователски центъра, понякога само с няколко пациенти в съответния център, което може да породии оперативни предизвикателства, включително във връзка с поддържането на необходимия персонал и експертни знания на място. За да

¹⁸ Европейска мрежа за педиатрични изследвания към Европейската агенция по лекарствата.

подпомогне допълнително инфраструктурата за педиатрични клинични изпитвания, в края на 2016 г. финансираното от ЕС публично-частно партньорство „Инициатива за иновативни лекарства“ стартира проект за създаването на устойчива общеевропейска мрежа за педиатрични клинични изпитвания¹⁹.

Освен това с неотдавнашната си инициатива за създаването на европейски референтни мрежи²⁰ Комисията подкрепя виртуалните мрежи, обединяващи доставчици на здравно обслужване от цяла Европа за борба със сложни или редки заболявания, изискващи високоспециализирано лечение и концентрация на знания и ресурси. Някои от тематичните мрежи, включени в проекта, са насочени специално към редки заболявания при деца. Те ще насърчат сътрудничеството и ще създадат условия за допълнителни клинични изследвания, които преди това може би не биха били осъществими.

Като цяло Регламентът даде тласък на педиатричните изследвания. Признава се обаче, че тези изследвания са насочени към разработката на продукти. За някои заболявания или терапевтични области все още липсва добро разбиране на самото заболяване. Поради това би било от полза провеждането на допълнителни основни изследвания на самите заболявания, за да се осигури възможност и информация за разработването на подходящи продукти. Това не може да се гарантира чрез Регламента, а изисква допълнителни усилия и финансиране от публични и частни източници.

9. БЪДЕЩИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Начинът, по който се разработват фармацевтичните продукти, може да се промени с течение на времето поради научния напредък, технологичното развитие и промени в бизнес моделите. Най-новите тенденции включват стратифицираното разработване на лекарства или концепцията за персонализирана медицина, чиято цел е да се оптимизира употребата на лекарства чрез насочването им към индивидуалните гени на пациентите, за да се гарантира, че те наистина ще се повлияят от лечението. Освен това се наблюдава все по-голямо навлизане на пазара на технологични компании, които подпомагат терапиите чрез основани на технологиите помощни средства и услуги за пациента.

Макар че повечето от тези нови модели на развитие изглеждат напълно съвместими с механизма, въведен с Регламента, възможно е те да повлияят на начина, по който дружествата вземат решения за инвестиционните си приоритети и проектират клиничните изпитвания. В краткосрочен план е малко вероятно тези тенденции да окажат влияние върху Регламента, тъй като броят на новите лекарства в напреднал етап на разработване е безпрецедентно голям, като до 2021 г. се прогнозира пускането на 45 нови активни вещества всяка година. Процесът във връзка с ППИ обаче трябва да осигури необходимата гъвкавост за интегрирането на тези тенденции и същевременно да гарантира, че децата печелят максимално от нововъзникващи концепции като персонализираната медицина.

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>.

²⁰ Създадени съгласно член 12 от Директива 2011/24/ЕС за упражняване на правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_bg.

С по-голяма степен на детайлност също така трябва да се вземе предвид, че прилагането на Регламента предполага значителни инвестиции на ресурси не само от ЕМА²¹, но и от държавите членки чрез назначаване на членове в PDCO и чрез осъществяване на принос за оценяването на планове за педиатрични изследвания или на резултатите от предишни или нови педиатрични изпитвания, представени от дружествата. Съгласно Регламента заявителите могат да се възползват от тези процедури без никакви такси, което представлява част от стимулите за създаване на условия за разработката на педиатрични продукти. Макар че няма доказателства, че липсата на такси оказва отрицателно въздействие върху качеството на оценката, все още не е известно въздействието върху правилното функциониране на системата в дългосрочен план. В рамките на своята текуща оценка на системата от такси на ЕМА Комисията също така ще провери разходите за оценка на ППИ.

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регламентът относно лекарствените продукти за педиатрична употреба оказва съществено въздействие върху разработването на педиатрични лекарства в ЕС. Чрез него разработването на педиатрични лекарства се превърна в неразделна част от цялостното разработване на лекарства. Този резултат не би бил постигнат без специфично законодателство и подчертава, че то продължава да бъде от значение. Освен това с течение на времето предприетите мерки за подобряване на прилагането му доведоха до укрепване на неговата ефективност.

В икономически план Регламентът осигурява положителни като цяло резултати от социално-икономическа гледна точка, като демонстрира, че тези преки инвестиции са подходящи за подобряване на достъпността на педиатрични лекарства. Съчетанието от задължения и награди изглежда успява да насочи вниманието към разработването на педиатрични продукти. Въпреки това наградите бяха използвани само при 55 % от приключените ППИ и бяха отчетени случаи на прекомерна или недостатъчна компенсация, което показва, че в настоящата система съществуват някои ограничения. Освен това концепцията PUMA с нейната специфична награда не доведе до очакваните резултати.

Увеличението на педиатричните изследвания и на броя на новите продукти със специфични педиатрични показания е окуражително и ще гарантира, че с течение на времето при детското население ще намалее употребата не по предназначение на лекарства за възрастни. Тези положителни резултати обаче не са разпределени равномерно във всички терапевтични области, а са концентрирани само в някои, като често са свързани с приоритетите на изследванията при възрастните, а не при децата.

Това показва, че Регламентът функционира най-добре в областите, в които нуждите на възрастните пациенти и пациентите в детска възраст се припокриват. По-специално все още не е постигнат значим напредък при терапиите за редки заболявания и/или заболявания, срещани само при деца, които в много случаи се подкрепят по един и същ начин посредством законодателството за лекарствата

²¹ В съответствие с член 48 от Регламента средствата от бюджета на ЕС, които се плащат на ЕМА, подпомагат извършването на педиатричните ѝ дейности.

сираци. Необходимо е допълнително проучване на причината за този резултат и причината, поради която в някои случаи наградата за лекарства сираци не успява да стимулира разработката на педиатрични продукти по начин, подобен на разработването на лекарства сираци за възрастни.

Поради това и преди да предложи изменения, Комисията възнамерява да проучи по-внимателно комбинираното въздействие на Регламента за лекарствата сираци и на Регламента относно лекарствените продукти за педиатрична употреба чрез съвместна оценка на тези два правни инструмента, насочени към подпомагане на разработката на лекарства при особено нуждаещи се подпопулации. Предвид факта, че установените в настоящия доклад слабости често са свързани със заболявания при деца, които се категоризират като редки заболявания, единствено такива комбинирани усилия ще гарантират правилното уточняване на параметрите, ако това е необходимо.

Настоящият доклад представлява не окончателната, а важна междинна стъпка в дебата относно обединената визия за бъдещите параметри по отношение на педиатричните лекарства и лекарствата сираци. Последващата оценка в подкрепа на този процес ще цели да осигури резултати към 2019 г., така че на следващата Комисия да се даде възможност да вземе мотивирано решение относно възможните варианти на политиката. Това също така ще позволи да се вземат предвид резултатите от оценката на SPC за бъдещето на Регламента относно лекарствените продукти за педиатрична употреба.

Междувременно Комисията е поела ангажимент за осъществяването на положителна програма от конкретни действия с цел рационализиране на настоящото прилагане и изпълнение заедно с ЕМА²², когато е необходимо. Това включва:

- осигуряване на допълнителна прозрачност за разрешени нови продукти с педиатрични показания;
- анализ на опита от използването на отсрочки и обмисляне на практически промени, за да се гарантира ускорено приключване на ППИ;
- преразглеждане на процесите и очакванията в контекста на обработването на заявленията за ППИ и, ако е необходимо, адаптиране на съответните насоки на Комисията;
- проучване на възможности за обсъждане на педиатричните нужди в рамките на открит и прозрачен диалог с участието на всички уместни заинтересовани страни като академичните кръгове, доставчиците на здравно обслужване, пациенти/лица, полагащи грижи, мрежи за педиатрични клинични изпитвания, промишлеността и регулаторните органи;
- редовно осигуряване на актуална информация относно развитието и тенденциите в областта на педиатричните лекарства в ЕС; както и
- насърчаване на международното сътрудничество и хармонизацията.

По този начин също така ще се подкрепят допълнително висококачествените здравни грижи и изследвания за деца чрез проекти като европейските референтни мрежи, които свързват доставчиците на здравно обслужване и експертните

²² В този контекст може би трябва да се вземат предвид приоритетите за непрекъснатост на дейността поради преместването на ЕМА.

центрове. Тези мрежи разполагат с потенциал да подобрят значително достъпа до диагностика и лечение в краткосрочен план и да доведат до промяна от гледна точка на детското здраве.