

II

(Известия)

ИЗВЕСТИЯ ОТ ИНСТИТУЦИИТЕ И ОРГАНИТЕ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

КОМИСИЯ

Съобщение на Комисията — Насоки за формата и съдържанието на заявленията за приемане или изменение на план за педиатрично изследване и искания за освобождавания или отсрочки и относно изпълнението на проверката за съответствие и за критериите за оценяване за значими проучвания

(2008/C 243/01)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004⁽¹⁾ (наричан по-долу „педиатричният регламент“) влезе в сила на 26 януари 2007 г. Педиатричният регламент има за цел да улесни разработването и достъпността на лекарствени продукти, предназначени за употреба от детското население, да гарантира, че лекарствените продукти, използвани за лечение на детското население са предмет на висококачествени изследвания и са съответно одобрени за употребата им от детското население, и да подобри наличната информация по отношение на използването на лекарствени продукти при различни групи детско население. Тези цели следва да бъдат постигнати, без детското население да бъде подлагано на ненужни клинични изпитвания и без да се забавя одобряването на лекарствени продукти за населението от други възрастови групи.

За да се изпълнят тези цели, педиатричният регламент създава ред изисквания за фармацевтичната индустрия при разработването на лекарствени продукти и създава награди за фармацевтичната индустрия в случай на пълно спазване на изискванията за изследвания при деца. Педиатричният регламент създава нов тип разрешение за търгуване, разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба („PUMA“) като стимул за разработването на лекарства за деца, незащитени от патент. Педиатричният регламент също така създава рамка за управление на изпълнението на педиатричния регламент, включваща педиатричен комитет в рамките на Европейската агенция по лекарствата (наричана по-долу „Агенцията“).

Съгласно член 10 от педиатричния регламент тези насоки предоставят подробни договорености относно формата и съдържанието

на заявленията за приемане или изменение на плана за педиатрично изследване и исканията за освобождавания или отсрочки. Насоките също така излагат договореностите по отношение на извършването на проверката за съответствие, посочена в член 23 и член 28, параграф 3 от педиатричния регламент⁽²⁾. Накрая, съгласно член 45, параграф 4 от педиатричния регламент насоките предоставят критерии за оценка на значимостта на изследванията, започнали преди и завършили след влизането в сила на педиатричния регламент⁽³⁾.

Определенията, отнасящи се до тези насоки са предоставени в Директива 2001/83/ЕО, Директива 2001/20/ЕО, Регламент (ЕО) № 141/2000, а също и в педиатричния регламент. В допълнение, в тези насоки се използват следните термини и определения.

- а) **Състояние:** всяко/всякакви отклонение/я от нормалната структура или функция на тялото, така както се проявяват чрез характерна група признаци и симптоми (обикновено познато характерно заболяване или синдром).
- б) **Показание на плана за педиатрично изследване:** предложеното/те показание/я при детското население за целите на плана за педиатрично изследване, и към момента на подаване на плана за педиатрично изследване. То следва да посочва дали лекарственият продукт е предназначен за диагностика, превенция или лечение на състояние.

⁽²⁾ Член 10 на педиатричния регламент гласи: „След консултации с държавите-членки, Агенцията и други заинтересовани страни Комисията съставя подробни договорености по отношение на формата и съдържанието, които трябва да следват заявленията за приемане или изменение на плана за педиатрично изследване или исканията за освобождаване или отсрочки, за да бъдат валидни, както и по отношение на изпълнението на проверката за съответствие съгласно членове 23 и 28, параграф 3“.

⁽³⁾ Член 45, параграф 4 от педиатричния регламент гласи: „По смисъла на прилагането на параграф 3 Комисията след консултации с Агенцията изготвя насоки за определяне на критерии за оценка на значимостта на изследванията“.

⁽¹⁾ ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1.

- в) **Предложено терапевтично показание:** терапевтичното показание при възрастни и/или детски населения, така както е предложено в плана за педиатрично изследване към момента на подаване на план за педиатрично изследване.
- г) **Разрешено терапевтично показание:** терапевтичното показание при възрастни и/или детски населения, което е включено в разрешителното за употреба и търгуване. То ще бъде резултата от оценката на данните за качеството, безопасността и ефикасността, подадени със заявлението за разрешително за употреба и търгуване.
- д) **Мерки:** по смисъла на член 15, параграф 2 от педиатричния регламент, включват предложения за проучвания, изследвания, данни и фармацевтично разработване с цел получаване на нова научна информация, които имат за цел да гарантират, че се създават всички необходими данни за определяне на състоянията, при които лекарственият продукт може да бъде разрешен за лечение на детското население, включително разработването на възрастово подходящи лекарствени форми при всички поразени от заболяването подгрупи от детското население, така както е посочено в плана за педиатрично изследване.

2. РАЗДЕЛ 1: ФОРМАТ И СЪДЪРЖАНИЕ НА ЗАЯВЛЕНИЯТА ЗА ПРИЕМАНЕ ИЛИ ИЗМЕНЕНИЕ НА ПЛАНА ЗА ПЕДИАТРИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ И ИСКАНИЯ ЗА ОСВОБОЖДАВАНИЯ И ОТСРОЧКИ

2.1. Общи принципи и формат

Известно е, че количеството налична информация, отнасяща се до заявленията за приемане или за изменение на плана за педиатрично изследване и исканията за освобождавания и отсрочки, ще се различава значително в зависимост от това дали лекарственият продукт е на ранен етап на клинично разработване или вече има разрешително за търгуване и се изследва за нови или разширени употреби. Тъй като ще се използва един и същ формат на заявления за планове за педиатрични изследвания, освобождавания и отсрочки независимо от етапа на разработване на продукта, невинаги ще е възможно да се предоставя изчерпателна информация в някои раздели на заявлението. В тази ситуация отсъствието на данни или информация следва да бъде указано в съответния раздел. Когато е налична обаче, в заявлението следва да бъде включена цялата информация от значение за оценяването на плана за педиатрично изследване, исканията за отсрочки или освобождавания, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна за продукта. Тя включва подробности за всеки непълнен или прекратен фармакотоксикогичен тест, клинично проучване или изследване, отнасящи се до лекарствения продукт, и/или приключени изпитвания, отнасящи се до необхванати от заявлението показания.

Същият формат на заявление следва да се използва без разлика на това дали се иска приемане на плана за педиатрично изследване, освобождаване, отсрочка или комбинация от тях. Различните части на заявлението позволяват да се отговори на различните видове искания:

- част А: Административна и продуктова информация,
- част Б: Цялостно разработване на лекарствения продукт, включително информация за състоянията,
- част В: Заявления за освобождавания на специфични продукти,
- част Г: План за педиатрично изследване,

- част Д: Заявления за отсрочки,
- част Е: Приложения.

Предвид използването на един и същ формат на заявлението, някои раздели от него няма да бъдат приложими за определени видове заявления.

Както се изисква от член 7, параграф 2 от педиатричния регламент при случаите на освобождаване или на план за педиатрично изследване (с или без отсрочка), едно единствено заявление следва да обхваща всички подгрупи от детското население. Заявления за продукти, попадащи в обхвата на член 8 от педиатричния регламент, следва да обхващат съществуващите и новите показания, фармацевтичните форми и начините на прилагане. В този случай, в заявлението следва да бъде включен изчерпателен план за педиатрично изследване. Също така, само един изчерпателен план за педиатрично изследване следва да бъде включен в заявлението и когато то е предназначено за едновременно разработване на няколко показания.

Детското население е определено в член 2 от педиатричния регламент като „онази част от населението, която е на възраст от 0 до 18 години“. Разбирането е, че това означава до, но не включително 18 години. Детското население обхваща няколко подгрупи, определени, например, в международните насоки⁽¹⁾: недоносените и доносени новородени от 0 до 27 дни, кърмачета от 1 месец до 23 месеца, деца от 2 години до 11 години, и юноши от 12 до 18 години. Все пак, когато се счита за подходящо да се използват различни подгрупи, това може да се приеме, но изборът на подгрупи следва да бъде обяснен и обоснован.

Когато се изготвя план за педиатрично изследване за разрешителни за употреба и търгуване, предназначени за педиатрична употреба, на авторите му се препоръчва да отчетат дали може да има терапевтична нужда от лекарствения продукт във всяка подгрупа от детското население.

С цел улесняване на практическото подаване на заявления, Европейската агенция по лекарствата („ЕМЕА“) е осигурила онлайн формуляри, които следват структурата на тези насоки (могат да се изтеглят от: <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. Част А: Административна и продуктова информация

Приема се, че на ранен етап от разработването на продукта може да е невъзможно да се предоставят изчерпателни отговори на всички раздели на част А от заявлението. Всички раздели на част А обаче, следва да бъдат попълнени, а когато няма налична информация, това следва да е посочено.

2.2.1. А.1: Иле или фирмено име и адрес на заявителя и лице за контакт

Следва да бъдат предоставени името и адресът на заявителя за план за педиатрично изследване, освобождаване или отсрочка. Заявителят може да бъде всяко юридическо или физическо лице, или дружество, установено в рамките на Европейското икономическо пространство. Следва да се предоставят същите данни и за лицето, упълномощено да държи връзка по време на процедурата с Агенцията от името на заявителя, както и след решението на Агенцията, ако то е различно.

⁽¹⁾ Насоки E11 на Международната агенция по хармонизация да достъпни на: www.ich.org

С оглед на факта, че решенията на Агенцията ще бъдат оповестени публично, заявителят се насърчава да предостави координати за връзка (телефон/факс/електронна поща) за отправяне на запитвания от заинтересовани страни, след което Агенцията ще ги оповести публично заедно с решенията.

Трябва да бъде посочено дали заявителят отговаря на изискванията на Регламент (ЕО) № 2049/2005 на Комисията⁽¹⁾ като микро, малко или средно предприятие.

2.2.2. А.2: Име на активното вещество

Активното вещество следва да бъде посочено с неговото препоръчано международно непатентно наименование („INN“), заедно с неговата сол или хидратна форма, ако е уместно. Ако все още не е налице „препоръчано“ международно непатентно име, следва да се предостави „предлаганото“ международно непатентно име. Ако не съществува международно непатентно име, следва да се използва наименованието по Европейската фармакопея, а ако веществото не е в Европейската фармакопея, следва да се използва обикновеното общо название. При отсъствието на общо название трябва да се даде точното научно обозначение. Вещества, които нямат точно научно обозначение, следва да бъдат описани чрез посочване как и от какво са били произведени, допълнено, когато е подходящо, с всякакви важни подробности. Активното вещество не може да се идентифицира единствено с фирмен или лабораторен код.

Като се има предвид времето за подаване на заявленията, може да бъдат предоставени само предварителни имена на активното вещество. В тази ситуация и в случай на повторно подаване на заявлението (например, за изменение на плана за педиатрично изследване), желателно е в документа да се запишат всички последващи промени на името.

2.2.3. А.3: Вид продукт

Следва да бъде посочен видът продукт, за който се отнася заявлението (например, химично съединение, биологичен продукт, ваксина, продукт за генна терапия, лекарствен продукт за клетъчно-соматична терапия и др.). Освен това, където е възможно, следва да бъдат посочени фармакологичната цел и механизъм на действие. Когато са определени код на фармако-терапевтична група и анатомичен терапевтичен химичен код („АТС код“), те също трябва да бъдат включени. За продукти, които все още не са разрешени в Общността, или за разрешени продукти, във връзка с които за разработване се предлага ново показание, следва да се посочи посредством приета система на класифициране, като Международната класификация на болестите на Световната здравна организация (ICD-10), състоянието/а, за чиято диагностика, превенция и лечение е предназначен този продукт и независимо дали то се среща при възрастни или деца, така както то/те е/са предвидено/и към момента на подаване на заявлението.

2.2.4. А.4: Подробности за лекарствения продукт

Точната информация, която трябва да се предостави, зависи от това дали заявлението се отнася до:

1. член 7 от педиатричния регламент — лекарствен продукт, който все още не е разрешен на територията на Общността (ЕИП);

2. член 8 от педиатричния регламент — лекарствен продукт, който е разрешен на територията на Общността (ЕИП) и е обхванат от сертификат за допълнителна защита или патент, който представлява условие за предоставяне на сертификат за допълнителна защита; или

3. член 30 от педиатричния регламент — продукт, който се разработва за разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба.

За лекарствени продукти, които ще бъдат обхванати от членове 7 или 8 от педиатричния регламент, трябва да бъде предоставена информация за всички различни лекарствени форми, които са в процес на разработване, независимо от бъдещата им употреба при детското население. Освен това, при заявленията, отнасящи се до обхванати от член 8 продукти, в раздел А.6 следва да бъде предоставена информация за разрешената/те доза/и, фармацевтичната/те форма/и и начин/и на прилагане. За продукти, които се разработват за разрешително за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба, следва да бъде предоставена информация за предложената/те доза/и, фармацевтичната/те форма/и и начина/те на прилагане.

2.2.5. А.5: Регулаторна информация за клинични изпитвания, която се отнася до състоянието и до разработването при детското население

В този раздел следва да се предостави в табличен формат регулаторна информация за клиничните изпитвания, която се отнася до състоянието и до разработването при детското население. За клинични изпитвания, проведени в рамките на ЕИП, моля да предоставите таблица на клиничните изпитвания, отнасящи се до състоянието при деца и при възрастни, ако тези изпитвания имат отношение към разработването при детското население. За клинични изпитвания, проведени извън ЕИП, моля да предоставите таблица на извършените клинични изпитвания само при деца и отнасящи се за състоянието.

Предоставената информация, независимо от това дали се отнася до проучвания, проведени в ЕИП или извън ЕИП, трябва да включва становище за това дали всяко клинично изпитване е било проведено в съответствие с добрата клинична практика (ДКП).

2.2.6. А.6: Статус на разрешението за търгуване на лекарствения продукт

Информацията за статуса на разрешението за търгуване на лекарствения продукт следва да се предостави в табличен формат.

За все още неразрешени лекарствени продукти, които впоследствие ще бъдат обхванати от изискванията на член 7 от педиатричния регламент, трябва да се предостави статуса на разрешение за търгуване извън ЕИП.

За лекарствени продукти, които са на пазара и са защитени от сертификат за допълнителна защита или патент (който представлява условие за предоставяне на сертификат за допълнителна защита), които впоследствие ще бъдат обхванати от член 8 от педиатричния регламент, следва да се предостави статусът на разрешението за търгуване в ЕИП. По отношение на статуса на разрешението извън ЕИП трябва да се включи само информация за разрешението при деца.

⁽¹⁾ ОВ L 329, 16.12.2005 г., стр. 4.

За продукти, които се разработват за разрешителни за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба, трябва да се предостави информация за разрешените в ЕИП лекарствени продукти, които съдържат същото активно вещество.

Трябва да се предоставят подробности за всяко регулаторно действие за ограничаване на употребата на лекарствения продукт извън ЕИП поради съображения за безопасност. Те ще включват всяко изтегляне на продукта, ограничаване на показанието или ново противопоказание за лекарствения продукт.

2.2.7. А.7: *Съвет от какъвто и да е регулаторен орган, който е от значение за разработването при детското население*

На педиатричния комитет трябва да се предоставя всяко решение, мнение или съвет (включително научен съвет) даден от компетентните органи (включително тези на трети държави) относно педиатричното разработване на лекарствения продукт. Това трябва да включва всяко писмено искане за педиатрична информация, издадено от регулаторен орган. Копие от всеки документ от значение трябва да се включи в част А.10 на заявлението.

2.2.8. А.8: *Статус на лекарство сирак в ЕИП*

Трябва да е ясно дали лекарственият продукт е бил определен за лекарствен продукт сирак от решение на Европейската комисия. За продукти, обозначени като лекарства сираци, трябва да се предостави номерът в Общността регистър на лекарствени продукти-сираци. Ако се иска обозначение като лекарство-сирак, това трябва да бъде указано, а за кандидатури, за които тече процедура, трябва да се предостави номерът на процедурата за обозначаване като продукт — сирак на Европейската агенция по лекарствата.

2.2.9. А.9: *Планирано заявление за разрешение за търгуване/удължавания на срока/изменение*

Планираната дата за подаване на заявление, съответно, за разрешение за търгуване или изменение, трябва да се укаже заедно с пояснението дали заявлението може да се очаква чрез централизирана процедура или чрез процедура за взаимно признаване/децентрализирана процедура. За все още неразрешени продукти, които впоследствие ще бъдат обхванати от изискванията на член 7 от педиатричния регламент, трябва да се посочи датата на приключване на фармакокинетичните изследвания при възрастни.

2.2.10. А.10: *Приложена документация, когато е уместно*

В този раздел трябва да се приложат следните документи, ако са налични такива:

- пълномощно за лицето, упълномощено да поддържа връзка от името на заявителя,
- копие на всеки научен съвет, даден от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба към Европейската агенция по лекарствата,
- копие на всеки научен съвет, даден от който и да е национален компетентен орган на ЕИП,

— копие на писменото искане на Администрацията по храни и лекарства на САЩ („FDA“) и/или на всеки съвет/становище/решение, които се отнасят до педиатрична информация и са издадени от регулаторна агенция извън ЕИП,

— копие на решението на Комисията относно обозначение като лекарство сирак,

— копие на каквото и да е предишно решение на Европейската агенция по лекарствата за планове за педиатрично изследване или отрицателно становище на педиатричния комитет за такива планове,

— копие на неотдавнашно предоставено в ЕИП представително резюме на характеристиките на продукта.

2.2.11. А.11: *Таблица на преводите на решението на Европейската агенция по лекарствата*

Ако решението на Европейската агенция по лекарствата се изисква на официален различен от английския език на ЕС, то името на активното вещество, състоянието, фармацевтичната форма и начинът на прилагане следва да се предоставят на този език.

2.3. Част Б: **Цялостно разработване на лекарствения продукт, включително информация за състоянията**

За лекарствени продукти, които се разработват за заявления, които ще попаднат в обхвата на изискванията на членове 7 и 8 от педиатричния регламент, част Б трябва да изброява за всяко показание и всяка подгрупа на детското население как ще бъдат изпълнени изискванията на членове 7 и 8. Тази част трябва да включва подробности за болестите/състоянията при детското население, включително тяхното сходство при възрастното и при детското население и в рамките на различни подгрупи детско население, разпространението, заболяемостта, диагностиката и методите на лечение, както и алтернативните лечения.

Когато лекарственият продукт се разработва за употреба само при деца, част от изискваната в част Б информация, може да не е налична и това трябва да бъде ясно указано.

2.3.1. В.1: *Разглеждане на сходствата и различията на болестта/състоянието при различни населения*

За всяка болест или състояние, които са вече предмет на разрешено показание, а също и за всяка болест или състояние, които са предмет на ново разработване (т.е. за нови лекарствени продукти или нови показания за разрешени лекарствени продукти), заявлението трябва да посочва дали те се срещат при детското население. Следва да бъде предоставено описание на болестите или състоянията с оглед разглеждане на потенциални различия или сходства:

- при възрастното и при детското население,
- при различните подгрупи от детското население.

Трябва да се подчертае сериозността на болестта, етиологията, епидемиологията, клиничните прояви и прогнозата, както и патофизиологията при различните подгрупи от детското население. Това може да се основава на публикувана библиография или учебници.

Също така следва да се предостави информация за най-ранната възраст на отключване на болестите/състоянията или за съответния възрастов диапазон също, ако е възможно, за заболяемостта и/или разпространението в Общността, особено при намерение да се кандидатства за освобождаване на конкретен продукт, което да обхване конкретни подгрупи от детското население. Тази информация може да се основава на публикувана литература, ако има такава.

Трябва да се предостави кратко описание на фармакологичните качества и механизма на действие. Трябва да се опишат всички очаквани различия и сходства при профила на безопасност и ефикасност на продукта (известни или очаквани), като се обръща специално внимание на сравнението:

- между възрастното и детско население,
- между различните подгрупи на детското население.

2.3.2. В.2: Настоящи методи на диагностика, превенция или лечение сред детските населения

Като се прави позоваване на научна и медицинска литература или на друга информация, която е от значение, следва да бъдат отбелязани наличните в Общността диагностика, превенция и интервенции за лечение на всяка вече разрешена болест или състояние, както и на всяка болест или състояние, които са предмет на ново разработване (т.е. за нови лекарствени продукти или нови показания за разрешени лекарствени продукти). Тук следва да се включат неразрешени методи за лечение, ако те отговарят на ниво на грижи, например, ако са споменати в международно признати насоки за лечение. Това трябва да е представено в табличен формат с цел по-лесно използване.

В случая на разрешени лекарствени продукти и когато информацията е достъпна, списъкът на наличните отбелязани лечения трябва да включва онези, които са разрешени от националните власти в поне една държава-членка и онези, разрешени в рамката на централизирана процедура в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004. Това може да бъде представено като таблица за справка. За да може педиатричният комитет да добие възможно най-голяма представа за съществуващата диагностика, превенция или лечение на състоянието, следва да бъдат посочени и други използвани в Общността методи на диагностика, превенция или лечение на въпросната болест или състояние като хирургически интервенции, радиологични техники, диета и физически средства. В този контекст, за медицински изделия следва да бъдат предоставени свободно избраното/те име/на и одобрената/те употреба/и. За медицински изделия, които попадат в обхвата на Директива 93/42/ЕИО, списъкът трябва да включва всички изделия, пуснати на пазара по силата на тази директива, а в случая на активни имплантируеми изделия, които попадат в обхвата на Директива 90/385/ЕИО, списъкът трябва да включва изделията, пуснати на пазара или въведени в действие в съответствие с тази директива.

Ако методите за диагностика, превенция или лечение на въпросното състояние са били включени в списъка на терапевтичните нужди, установен съобразно член 43 от педиатричния регламент, то тази информация следва да се откроява.

2.3.3. В.3: Значима терапевтична полза и/или изпълнение на терапевтична нужда

Въз основа на член 6, параграф 2⁽¹⁾, член 11, параграф 1, буква в)⁽²⁾ и член 17, параграф 1⁽³⁾ от педиатричния регламент, педиатричният комитет ще прави оценка на това дали употребата на лекарствения продукт, независимо дали се отнася до употребата му като разрешен продукт или до провеждането на клинични изпитвания при деца, се очаква да донесе значима терапевтична полза за децата и/или отговаря на терапевтична нужда при децата. Тази оценка ще бъде от основно значение, за да се определи дали планът за педиатрично изследване получава положително становище или дали се предоставя освобождаване.

За да бъде дадена възможност на педиатричния комитет да направи своята оценка, заявлението трябва да включва сравнение между лекарствения продукт, който е предмет на заявлението, и настоящите методи на диагностика, превенция или лечение на болестите/състоянията, които за предмет на онези показания при деца, посочени в раздел Б.2.

При разглеждането на въпроса за значима терапевтична полза, педиатричният комитет ще вземе предвид характера на състоянието, за което е предназначено лечението (диагностиката или превенцията), както и наличните данни за разглеждания лекарствен продукт.

На тази основа, значима терапевтична полза би могла да е основана на едно или повече от следното:

- a) разумно очакване за безопасност и ефикасност на продавано или ново лекарство за лечение на педиатрично състояние, когато на пазара няма разрешен лекарствен продукт;
- б) очаквана по-добра ефикасност сред детското население в сравнение с настоящото ниво на грижи при лечението, диагностиката или превенцията на въпросното състояние;
- в) очаквано подобрение на безопасността по отношение на нежеланите реакции или на потенциалните грешки при приема на лекарството от детското население в сравнение с настоящото ниво на грижи при лечението, диагностиката или превенцията на разглежданото състояние;
- г) по-добра схема на дозиране или метод на прилагане (брой дози на ден, орално в сравнение с интравенозно прилагане, по-кратка продължителност на лечението), водеща до подобрена безопасност, ефикасност или съответствие;
- д) наличие на нова клинически актуална, съобразена с възрастта лекарствена форма;

⁽¹⁾ В член 6, параграф 2 от педиатричния регламент се предвижда, че „При изпълнение на своите задачи педиатричният комитет обсъжда дали може да се очаква дадено предложено изследване да донесе значима терапевтична полза и/или да отговори на терапевтичните нужди на детското население“.

⁽²⁾ В член 11, параграф 1, буква в) се предвижда основанийето за предоставяне на освобождаване, когато „конкретният лекарствен продукт не представлява значима терапевтична полза при съществуващите лечения сред пациентите в детска възраст“.

⁽³⁾ В член 17, параграф 1 се предвижда, че след получаването на представения план за педиатрично изследване, педиатричният комитет приема становище „... по отношение на това дали очакваните терапевтични ползи оправдават предложените изследвания“.

- е) наличие на клинически значимо и ново терапевтично познание за употребата на лекарствения продукт при детското население, което води до по-добра ефикасност или безопасност на лекарствения продукт при детското население;
- ж) различен механизъм на действие с потенциална полза за детското/те население/я по отношение на подобрена ефикасност или безопасност;
- з) съществуващите лечения не са задоволителни и са необходими алтернативни методи с предполагаемо по-добро съотношение полза-риск;
- и) очаквано подобрение на качеството на живот на детето.

Тъй като на ранен етап от разработването на лекарствен продукт може да не съществува опит с неговата употреба при детското население или той да е много ограничен, значимата терапевтична полза може също да бъде основана на добре обосновани и правдоподобни предположения. За да се даде възможност на педиатричния комитет да направи своята оценка, тези предположения следва да бъдат разгърнати в заявлението въз основа на обосновани аргументи и препратки към съответната литература. Ако значима терапевтична полза не може да бъде обоснована на този ранен етап от разработването на лекарствен продукт, педиатричният комитет ще разгледа възможността за освобождаване или отсрочка, когато е подходящо.

Ако терапевтичната нужда е включена в списъка на терапевтични нужди, установен от педиатричния комитет съгласно член 43 от педиатричния регламент, заявлението следва да се позовава на списъка ⁽¹⁾. Когато заявителят счита, че предложеното педиатрично разработване отговаря на терапевтична нужда и тази терапевтична нужда все още не е включена в установения от педиатричния комитет списък, следва да се предостави достатъчно информация, за да се обясни това предположение.

2.4. Част В: Заявления за освобождавания на конкретен продукт

Освобождаване може да бъде издадено по отношение на една или повече специфични подгрупи от детското население или на едно или повече специфични терапевтични показания, или по отношение на комбинация от двете (член 11, параграф 2 от педиатричния регламент). Исканията за освобождавания на конкретен продукт следва да имат ясно определен обхват по отношение на педиатрична подгрупа и показание.

Следва да бъдат посочени начинът на прилагане и фармацевтичната форма, тъй като освобождаванията могат впоследствие да се използват с цел частичното или пълно изпълнение на изискванията на член 8, алинея втора от педиатричния регламент.

2.4.1. В.1: Освобождаване на клас лекарствени продукти

С цел изпълнение на изискванията на членове 7 и 8 от педиатричния регламент може да не е необходимо освобождаване на конкретен продукт, ако терапевтичното показание и подгрупата

на детското население са вече обхванати от освобождаване на клас лекарствени продукти ⁽²⁾. Когато изискванията на членове 7 и 8 от педиатричния регламент се изпълняват частично поради освобождаване на клас лекарствени продукти, но с цел изпълнение на изискванията е необходимо освобождаване на конкретен продукт, то при конкретизирането на обхвата на освобождаването на конкретен продукт следва да се посочат освобождаванията на класа лекарствени продукти.

Фирмите се насърчават да информират педиатричния комитет, когато е налице нова информация, която може да доведе до това освобождаването на клас от лекарствени продукти или на конкретен продукт да бъде преразгледано в съответствие с член 14, параграф 2 от педиатричния регламент.

2.4.2. В.2: Основания за освобождаване на конкретен продукт

Основанията за освобождаване са определени в член 11 от педиатричния регламент.

2.4.2.1. В.2.1: Има вероятност конкретният лекарствен продукт или клас лекарствени продукти да бъде неефективен или небезопасен за част или за цялото детско население

В член 11, параграф 1, буква а) от педиатричния регламент се предвижда конкретно основание за предоставяне на освобождаване, в случай че „има вероятност конкретният лекарствен продукт или клас лекарствени продукти да е неефективен или небезопасен за част или за цялото детско население“. На това основание искане за освобождаване може да бъде основано на доказателство за липса на ефикасност при детското/те население/я. За различните подгрупи от детското население заявлението трябва да вземе предвид сериозността на състоянието/болестта и наличието на други методи, така както е изложено в част Б. Всички налични доказателства следва да бъдат представени (като се правят препратки към информацията в част Б), като се описва липсата на ефикасност при детското население съответно като цяло или при подгрупи. Обосновката трябва да бъде основана на наблюдаваните ефекти при неклинични модели, проучвания и изследвания, когато има такива.

Обосновката за освобождаване, която се основава на доказателство, че продуктът е небезопасен, може да варира в зависимост от натрупания опит относно продукта, тъй като пълна характеристика на профила на безопасност на лекарствен продукт обикновено се получава едва след като продуктът е пуснат на пазара. Обосновката за освобождаване на тези основания може да включва фармакологичните свойства на продукта или на класа от продукти, резултати от неклинични проучвания, клинични изследвания или постмаркетингови данни. Заявителят следва да посочи дали се знае или съществуват подозрения за конкретен проблем с безопасността.

Отсъствието на налични данни за безопасността или ефикасността при детското население на ранен етап от разработването няма да се приема като единствено основание за освобождаване.

⁽¹⁾ В член 43 от педиатричния регламент се предвижда списъкът да бъде публикуван от ЕМЕА най-късно до 26 януари 2010 г.

⁽²⁾ Освобождаванията на класове продукти ще бъдат оповестени публично на електронната страница на ЕМЕА в съответствие с член 12 и член 25, параграф 7 от педиатричния регламент.

2.4.2.2. В.2.2: Заболяването или условието, за които е предназначен конкретният лекарствен продукт или клас лекарствени продукти, се среща само сред възрастното население

В член 11, параграф 1, буква б) от педиатричния регламент се предвижда конкретно основание за предоставяне на освобождаване, в случай че „заболяването или условието, за които е предназначен конкретният лекарствен продукт или клас лекарствени продукти, се среща само сред възрастното население“. На тази база основанието може да почива на подробна обосновка за заболяемостта или разпространението на болестта сред различни населения. Относно освобождавания, обхващащи цялото детско население, обосновката следва да се занимае най-вече с най-ранната възраст на отключване на състоянието/болестта. Относно освобождавания за специфични подгрупи, обосновката следва до се занимае със заболяемостта или разпространението при различните разграничени в част Б групи от детското население.

2.4.2.3. В.2.3: Конкретният лекарствен продукт не представлява значима терапевтична полза при съществуващите лечения сред пациентите в детска възраст

В член 11, параграф 1, буква в) от педиатричния регламент се предвижда конкретно основание за предоставяне на освобождаване, в случай че „конкретният лекарствен продукт не представлява значима терапевтична полза при съществуващите лечения сред пациентите в детска възраст“. На тази основа о за освобождаване може да почива на липсата на значима терапевтична полза.

Когато се иска освобождаване на основание липса на значима терапевтична полза, особено когато заявленията се подават преди да са налице данни от клинични изпитвания, обосновката за освобождаване би могла да почива на подробно разглеждане на съществуващите методи за лечение, а също на екстраполации от неклинични данни или клинични данни при възрастни, ако такива съществуват.

2.5. Част Г: План за педиатрично изследване

2.5.1. Г.1: Цялостна стратегия, предложена за педиатричното разработване

Докато част Б се отнася до цялостното разработване на лекарствения продукт, включително работата по разработването във връзка с възрастното население, а също и информация за медицинските състояния, част Г следва да обърне внимание най-вече на разработването на лекарствения продукт за детското население.

2.5.1.1. Г.1.1: Показание на плана за педиатрично изследване

За целите на даден план за педиатрично изследване, обхващащ съответно част или всички подгрупи детско население, следва да бъде/ат изложено/и предложеното показание/я. В тази част следва да се посочва дали лекарственият продукт е предназначен за диагностика, превенция или лечение на въпросната болест/състояние.

2.5.1.2. Г.1.2: Избрана/и възрастова/и група/и

Планът за педиатрично изследване трябва да обхваща всички необхванати от освобождаване подгрупи на детското население. Следва да съществува обосновка за избора на възрастовия диапазон, който ще се изследва, като последният може да варира в зависимост от фармакологията на продукта, проявлението на състоянието при различни възрастови групи и други фактори. Освен ако не съществуват основания за друго, заявлението следва да се придържа към класификацията на възрастите, която се съдържа в насоки E11 на Международната конференция по хармонизация/Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба. Тези възрастови категории обаче са широки и може да включват различни нива на съзряване. В допълнение към възрастта, класификацията на детското население може да е основана на други променливи като гестационна възраст, етап/и на пубертета и бъбречна функция.

2.5.1.3. Г.1.3: Информация за качеството, неклинични и клинични данни

Заявлението трябва да очертава разработването на лекарствения продукт, включително частта от фармацевтичното разработване, която се отнася за педиатричното разработване и резултатите от него, когато има такива. Следва също да се предостави общо изложение на планираните изследвания при възрастни. Това може да е под формата на кратко описание от типа на „брошура за изследването“. Не е необходимо да се предоставят пълните доклади от предприетите неклинични и клинични изследвания, но те следва да се представят при поискване. Заявлението трябва да взема под внимание всички съществуващи научни насоки/съвет и да обосновава всяко отклонение при разработването.

В допълнение, заявлението следва да включва преглед на цялата информация за продукта при детското население, като се позовава на научна и медицинска литература или на друга информация, която е от значение като доклади от използване не по предназначение (извънетикетна употреба) или неразрешена употреба, инцидентни експозиции, а също и известни класови ефекти.

2.5.2. Г.2: Стратегия по отношение на аспектите на качеството

Този раздел следва да разглежда химичните, фармацевтичните, биологичните и био-фармацевтичните аспекти, свързани с прилагането на продукта към съответните подгрупи от детското население. Ще бъдат разгледани фармацевтичното разработване на продукта, а освен на обичайните изисквания за фармацевтичното разработване, следва да се обърне внимание на въпроси от особено значение като:

- необходимост от специфични лекарствени форми или видове дозировка по отношение на избраната/ите възрастова/и група/и и обсъждане на ползата от избраната лекарствена форма или вид дозировка,
- качествен и количествен състав, ако е наличен,
- наличност/времева рамка за разработването на възрастово подходящ вид дозировка,
- възможни проблеми по отношение на лекарствената форма (например, подходящи помощни средства (ексципиенти) за детското население),
- прилагане на лекарството към подгрупи от детското население (например, употреба на специфични изделия за прилагане, възможност да се смесва с храна, предвидени системи на затваряне на опаковката и др.),

— приемливостта на лекарствената форма (включително вкусова привлекателност) — т.е. нейната „пригодност за целта“ от физикохимична, биологична и физиологична гледна точка. В случай, че е невъзможно да се разработи в промишлен мащаб лекарствена форма, която е подходяща и приемлива за педиатрична употреба, в заявлението трябва да се посочва по какъв начин се възнамерява да се улесни екстемпоралното приготвянето по рецепта на отделна готова за употреба от деца лекарствена форма.

Добавянето на педиатрично показание може да доведе до необходимостта от нова фармацевтична форма или от нова дозировка, например течност вместо таблетка или таблетка с нова дозировка поради факта, че съществуващата фармацевтична форма или дозировка може да не са подходящи за употреба при всички или при част от съответните детски населения. Това означава, че в плана за педиатрично изследване следва винаги да се обръща внимание на пригодността на съществуващите фармацевтични форми/дозировки. Във връзка с начина на прилагане следва да се вземат предвид и всяко етично или културно различие, както и приемлив вид на дозировката и ексципиенти.

2.5.3. Г.3: Стратегия по отношение на неклиничните аспекти

Този раздел следва да се занимае със стратегията за неклиничното разработване, което е необходимо като допълнение към класическото неклинично разработване или към вече съществуващите данни. Ако данните за безопасност при хората и предишните изследвания при животни се считат за недостатъчни с цел потвърждаването на вероятния профил на безопасност при целевата детска възрастова група, за всеки отделен случай следва да се предвиди възможността за проучвания при млади животни. Следва да се разгледат следните елементи, като се вземат предвид съществуващите научни насоки:

— фармакология:

- необходимостта да се докаже концепцията за употребата при детското население, например, като се използват неклинични модели *in vitro* и/или *in vivo*,
- необходимостта от фармакодинамични проучвания (например, да се установи връзката доза-ефект за фармакодинамичен очакван резултат, ако има надежден модел при животните, обосноваващ избора на най-подходящите видове за възможни проучвания при млади животни),
- необходимостта от безопасна фармакология (проучвания, които използват модели *in vitro* и/или *in vivo* за изследване на специфична функция на физиологичната система),

— фармакокинетика:

- необходимостта от специфични проучвания, обосноваващи най-подходящите видове за потенциални проучвания при млади животни,

— токсикология:

- необходимостта от специфични проучвания на токсичността, включително токсикокинетиката при млади животни,
- необходимостта от проучвания на токсичността, за да се обърне внимание на специфични очаквани резултати, например невротоксичност, имунотоксичност или нефротоксичност на конкретен етап от разработването,

— необходимостта от допълнителни проучвания за локална поносимост, например, за видове дозировки за локално прилагане.

2.5.4. Г.4: Стратегия по отношение на клиничните аспекти

В този раздел следва да се разглежда и обосновава стратегията за клиничното педиатрично разработване по отношение на стандартното разработване (включително това при възрастни и по отношение на съществуващи данни).

В този раздел следва да бъде представен цялостният клиничен подход в подкрепа на разработването на продукта по отношение на показанията на плана за педиатрично изследване и по отношение на възрастовата/те подгрупа/и. Това следва да включва важните аспекти на проекта за проучването и трябва да представя силните и слабите страни на предложеното клинично разработване. Разделът следва да се занимае с уместността на очакваните резултати според възрастта (самият проект на всяко отделно проучване в следва да се опише раздел Г.5). Следва да бъдат дадени подробности за лекарствената форма, която ще се използва и трябва да се разгледат плановете за свързване между различните лекарствени форми.

В стратегията си заявлението следва да се занимае с възможната екстраполация на данни при възрастни към пациенти в детска възраст, а също и от по-стари възрастови групи към по-млади. Трябва да бъде обяснена взаимовръзката (по отношение на общи проучвания, данни и график) между разработването при възрастни и при детски населения.

Заявлението трябва да разглежда доводите в подкрепа на дозирането, лекарствената/те форма/и и начините на прилагане. Разсъжденията трябва да отразяват кои данни са необходими за провеждане на проучванията, така че да може да се направи връзка с графика на проучванията в цялостния план за разработването.

Заявлението трябва да принесе доказателства за това, че участниците, които ще се включат в изследванията са представителни за населението, при което ще се използва продуктът. Винаги когато е възможно изпитванията трябва да бъдат извършвани при най-малко уязвимите групи (например, при възрастни, а не при деца, при по-големи, а не при по-малки деца). Ако резултатите не могат да бъдат екстраполирани към по-млади групи, това трябва да бъде обосновано.

Когато е уместно, следните аспекти трябва да се вземат предвид:

— фармакодинамични проучвания:

- фармакодинамични различия между възрастно и детско население (например, влияние на развитието на рецепторите и/или системите),
- екстраполиране от различни населения (от възрастно и/или по-стари групи детско население) включително когато е уместно, използването на фармакодинамично моделиране,
- необходимостта от специфични проучвания при определни възрастови групи,
- разглеждане на всички биомаркери за фармакокинетика/фармакодинамика,
- използване на фармакодинамичен подход особено, когато фармакокинетиката не може да бъде измерена,

- фармакокинетични проучвания:
 - възможността да се екстраполира ефикасността и безопасността от възрастна или по-стара възрастова група въз основа на фармакокинетиката,
 - възможността да се използват случайно взети отделни фармакокинетични проби,
 - използването на фармакокинетични/фармакодинамични проучвания за екстраполиране на данните за ефикасността и безопасността, получени при възрастни или по-стара възрастова група,
 - възможността да се подкрепи фармакокинетиката в определени възрастови групи, като се използва информация, или да се екстраполира фармакокинетика от други населенияя,
 - разглеждане на възрастови групи, при които са необходими по-обширни проучвания, например поради очаквана висока кинетична вариабилност,
 - използване на популационна фармакокинетика:
 - възможността да се екстраполират взаимодействия, нарушена органна функция и ефекти на фармакокинетиката и необходимостта от специфични проучвания,
- проучвания на ефикасността и безопасността:
 - разглеждане на необходимостта от специфични проучвания за определяне на дозата,
 - разглеждане на важни общи за предложените проучвания въпроси, като използването на плацебо или активен контрол, адекватност на очакваните резултати по отношение на въпросната възраст, използването на сурогатни маркери, използване на алтернативен проект за проучване и анализ, потенциална необходимост от краткосрочна и дългосрочна безопасност и потенциални рискове по възрастова група,
 - ако има одобрен план за управление на риска на ЕС за продукт, който вече е разрешен за употреба при възрастното население, при разработването на плана за педиатрично изследване трябва да се вземе под внимание всяка подходяща за детското население дейност за ограничаване на риска. Ако в плана за управление на риска на ЕС има проучвания за фармакологична бдителност, които включват детско население, трябва да се направи препратка към тях в плана за педиатрично изследване.

В плана за педиатрично изследване винаги трябва да се разглежда необходимостта от проучвания на безопасността при детското население в дългосрочен план. Ако такива проучвания се считат за необходими, подробностите трябва също да бъдат представени в плана за управление на риска на ЕС или неговата актуализирана версия, подаден към момента на заявлението за разрешение за търгуване, но по принцип те няма да представляват част от приетия план за педиатрично изследване.

Накрая, следва да бъдат разгледани мерките, които се предлагат за защита на детското население по време на разработването, като например използването на по-малко инвазивни методи, използването на комисия за контрол на данните и безопасността за някои изследвания и въпроси, свързани с осъществимостта на предложените проучвания (например, набиране или количество на кръвни проби, сравнени с кръвния обем).

2.5.5. Г.5: Мерки за разработването при детското население

Трябва да се отбележи, че този раздел, заедно с раздел Г.5.1 и част Д, е от съществено значение за изработването на стано-

вището на педиатричния комитет и впоследствие на Решението на Европейската агенция по лекарствата относно плана за педиатрично изследване.

2.5.5.1. Г.5.1: Цялостна обобщителна таблица на всички планирани и/или текущи неклинични и клинични проучвания

Като се приема, че предложеният график на мерките в плана за педиатрично изследване ще бъде приблизителен, особено за лекарствени продукти на ранен етап от разработването, следва да се отбележи, че този раздел е от изключително важно значение за изработването на становището на педиатричния комитет и впоследствие за Решението на Европейската агенция по лекарствата относно плана за педиатрично изследване.

Трябва да се включи таблица, в която се съдържа справка за всички планирани и/или текущи мерки сред детското население и които са включени в заявлението.

Тази таблица трябва да представя график на мерките, включени в плана за педиатрично изследване. Както е посочено например в насоки Е11 на Международната конференция по хармонизация/Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба, трябва да се обърне по-особено внимание на разпределението във времето на мерките в плана за педиатрично изследване в сравнение с разработването за възрастни. Следва да бъде посочен предвидената дата на заявленията за разрешение за търгуване, които попадат в обхвата на членове 7, 8 и 30 от педиатричния регламент, а разпределението във времето на мерките в плана за педиатрично изследване трябва да има предвид тези заявления. Заявлението трябва да предлага график за започване и приключване на всяка мярка, включително конкретни дати. Заявлението трябва да включва в своето предложение разумен период от време за непредвидени обстоятелства, който би позволил приключването, анализа и докладването на проучванията.

2.5.5.2. Г.5.2: Кратко изложение на всяко едно от планираните и/или текущи проучвания и стъпки във фармацевтичното разработване

Проучванията, които следва да бъдат изложени тук, зависят в значителна степен от предложената и посочена в раздел Г.2 стратегия, поради което изложените по-долу примери не са изчерпателни.

Ако основата на продукта, предназначен за употреба при деца, е продукт, разрешен за употреба при възрастни, но с намалено съдържание на активното вещество или с намалено прилагано количество, то в контекстна на плана за педиатрично изследване проучванията за фармацевтично разработване могат да бъдат минимални. В противен случай, ако стратегията е за създаване на нова фармацевтична форма (например, нов вид на дозировката или нов начин на прилагане), тогава може да се наложи необходимите фармацевтични разработвания да бъдат по-обширни. Във всеки случай, пълният спектър от проучвания за фармацевтично разработване с цел потвърждаване на процеса, еднородността и стабилността на продукта, ще се изисква на етапа на кандидатстване за разрешение за търгуване. Съществуват насоки на Агенцията в тази област и те трябва да бъдат консултирани с цел да се вземе решение кои проучвания биха могли да бъдат подходящи в рамките на предложената в раздел Г.2 стратегия.

Предлаганите проучвания, които са от особено значение за разработването на предназначени за деца продукти, може да включват:

- съвместимост и стабилност в присъствието на съответната обща храна и напитки, особено, ако храната се използва за улесняване прилагането на вида на дозировката,
- съвместимост със системите на прилагане, например, медицински изделия,
- коригиране на вкуса или вкусова привлекателност.

2.5.5.3. Г.5.3: Резюме/кратко изложение на протокола на всяко от планираните и/или текущи клинични проучвания

Информацията, която адекватно описва проучването, следва да е достатъчна и подробна, доколкото е уместно, като например:

- вид проучване,
- цел/и,
- система за изпитване/видове животни,
- метод на прилагане,
- продължителност на дозирането.

2.5.5.4. Г.5.4: Резюме/кратко изложение на протокола на всяко от планираните и/или текущи проучвания или изпитвания

Следното трябва да съдържа подробности, доколкото е уместно според проучването и доколкото е подходящо според етапа на разработването на продукта:

- вид проучване,
- проект на проучването,
- вид контрол (плацебо или активен контрол с дозата, която ще се използва) и обосновка,
- местоположение (региони),
- продуктите за изпитване, режим на дозиране, начин на прилагане,
- цел/и на проучването,
- брой участници (М/Ж), възраст, номер по възрастова група според Международната конференция по хармонизация или друга съответна възрастова група,
- продължителност на лечението, включително продължителност на наблюдението след лечение,
- основни критерии за включване/изключване,
- параметри или очаквани резултати (първични, вторични),
- размер на извадката (повече или по-малко подробно според случая),
- изчисление на силата: опишете размера на очаквания ефект,
- варианти в случай на проблеми с подбора, междинен анализ и правила за спиране,
- статистически методи (статистическите методи, използвани за сравнение на групите за първичен резултат и за допълнителен анализ, ако е уместно).

2.6. Част Д: Заявления за отсрочки

Съобразно член 20, параграф 1 от педиатричния регламент едновременно с подаването на плана за педиатрично изследване може да се направи и искане за отсрочка на започването или завършването на някои или на всички мерки, изложени във въпросния план.

Като се позовава на графика от раздел Г.5.1, всяко искане за отсрочки на започването или завършването на мерките трябва ясно да посочва до кое показание, начин на прилагане и фармацевтична форма се отнася отсрочката. Когато се иска отсрочка, заявлението трябва да посочва възрастовата група, за която се прилага. Във връзка със сроковете, трябва да се посочват конкретни месеци и години. Сроковете могат също така да бъдат изразени по отношение на разработването при възрастни.

Исканията за отсрочки трябва да почиват на научни и технически основания или на основания, отнасящи се до общественото здраве, а педиатричният регламент изисква да се предоставят отсрочки, когато:

- е подходящо да се извършат проучвания сред възрастното население преди започването на проучвания сред детското население,
- проучванията сред детското население ще отнемат повече време от провеждането на подобни проучванията сред възрастното население.

Други примери на научни и технически основания за отсрочка може да включват необходимост от допълнителни неклинични данни или настоящи значителни проблеми с качеството, които възпрепятстват разработването на подходящата/те лекарствена/ни форма/и.

2.7. Част Д: Приложения

Приложенията към заявлението следва да включват следните документи, ако са налични:

- библиографски препратки (т.е. публикувана литература),
- брошура на изследването,
- последния одобрен план за управление на риска на ЕС за вече разрешен продукт.

2.8. Изменение на приет план за педиатрично изследване

Плановете за педиатрично изследване трябва да бъде представени на ранен етап от разработването на продукта и навреме, за да се извършат изследвания сред детското население, а когато това е уместно, преди да бъдат подадени заявления за разрешаване за търгуване. Всяко ранно подаване на план за педиатрично изследване ще гарантира ранен старт на диалога между заявителя и педиатричния комитет. Тъй като разработването на лекарствени продукти е динамичен процес, който зависи от резултата на протичащите в момента изследвания, в член 22 на педиатричния регламент се предвижда разпоредба за изменение на приет план, когато това е необходимо ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Член 22 от педиатричния регламент гласи: „Ако след приемането на плана за педиатрично изследване заявителят срещне такива трудности при неговото изпълнение, които да направят плана нефункциониращ или неподходящ, той може да предложи промени или да поиска от педиатричния комитет отсрочка или освобождаване, като приведе подробни основания за това. []“.

Подаването на заявление с предложение за промени в плана за педиатрично изследване, или на искане за отсрочка или за освобождаване, ще бъде от изключително значение, ако новата информация може да повлияе на характера или графика на една от ключовите мерки, на които е обърнато специално внимание в решението на Европейската агенция по лекарствата за плана за педиатрично изследване.

В случая на заявление за изменение на плана за педиатрично изследване, съдържанието на заявлението трябва да следва същата структура като тази на първоначалното искане за одобрение на плана за педиатрично изследване, но трябва да бъдат попълнени само съответните раздели, които се отнасят до промяната. Заявлението трябва да съдържа препратка към по-ранното решение относно плана за педиатрично изследване.

3. РАЗДЕЛ 2: ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОВЕРКАТА ЗА СЪОТВЕТСТВИЕ

Спазването на изискванията на членове 7 и 8 от педиатричния регламент, а също и заявленията за разрешителни за употреба и търгуване на лекарствени продукти, предназначени за педиатрична употреба (предвидени в член 30 от педиатричния регламент) са предмет на проверки за съответствие от компетентните органи. Тези проверки за съответствие са описани в членове 23 и 24 от педиатричния регламент. В член 23 се предвижда времеви период за провеждане на проверката за съответствие, възможността за искане на становище от педиатричния комитет относно съответствието и разяснява кога и от кого може да се изиска това становище. Съобразно член 23, параграф 3, втора алинея държавите-членки вземат предвид становището на педиатричния комитет. Член 23 не предвижда преразглеждане на становището за съответствие на педиатричния комитет.

Един стандарт за съответствие се проверява от компетентните органи чрез процес, състоящ се от две стъпки:

- първа стъпка — съгласно член 23 съответствието се проверява при валидиране за заявления по членове 7, 8 и 30 от педиатричния регламент. Несъответствието на тези заявления ще доведе до отказ за валидиране на заявлението,
- втора стъпка — съгласно член 24 от педиатричния регламент, откриването на несъответствие при научната оценка на валидно заявление ще доведе до невключване на становището за съответствие, посочено в член 28, параграф 3, в разрешението за търгуване, а продуктът няма да отговаря на условията за награди и стимули, предвидени в членове 36, 37 и 38 от педиатричния регламент.

Определянето на съответствието посредством двете описани по-горе стъпки трябва да включва:

- дали подадените съгласно член 7, параграф 1 от педиатричния регламент документи обхващат всички подгрупи от детското население,
- по отношение на заявленията, попадащи в обхвата на член 8 от педиатричния регламент, дали подадените съгласно член 7, параграф 1 документи обхващат съществуващите и новите показания, фармацевтични форми и начини на прилагане, и
- по отношение на лекарствени продукти с приет план за педиатрично изследване, дали в съответствие с решението относно плана за педиатрично изследване са били извършени всички мерки в този план (проучвания, изпитвания и график), които са били предложени с цел оценка на качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт при всички подгрупи на съответното детско

население, включително всяка мярка за адаптиране на лекарствената форма на лекарствения продукт, така че неговата употреба да се направи по-приемлива, по-лесна, по-безопасна или по-ефективна за различни подгрупи на детското население.

Когато педиатрично разработване трябва да се спре, например поради съображения за безопасност, следва да се поиска изменение на плана за педиатрично изследване или искане за освобождаване. Всяко изменение на плана за педиатрично изследване трябва да настъпи преди подаването на заявлението за разрешително за търгуване.

Ако към момента на оценката на данните, получени в резултат от приет план за педиатрично изследване, са налице факти, че проучванията не са били проведени в съответствие с решението относно плана за педиатрично изследване, съответствието няма да бъде потвърдено, а становището за съответствие, посочено в член 28, параграф 3 от педиатричния регламент, няма да бъде включено в разрешителното за търгуване.

Съответствието може да бъде преценено, само ако са предоставени пълните доклади от проучванията. За да се улесни работата на компетентните органи и когато е уместно на педиатричния комитет при изработването на становище за съответствие, препоръчително е при подаването на заявлението да се представи доклад за съответствие. Ако по силата на член 23, параграф 2, буква а) становището на педиатричния комитет бъде поискано от кандидата за разрешително за търгуване или за изменение преди подаването на заявлението, копие от това становище се прилага към заявлението, както се предвижда в член 23, параграф 2, последна алинея.

За лекарствени продукти, които попадат в обхвата на членове 7 или 8, в доклада за съответствието трябва да се посочва в табличен вид как всяка подгрупа от детското население е била обхваната от документите, посочени в член 7, параграф 1 от педиатричния регламент. Що се отнася до заявления, попадащи в обхвата на член 8 от педиатричния регламент, в доклада за съответствието трябва да се посочва в табличен вид как всяко от съществуващите или от новите показания, фармацевтичните форми и начините на прилагане са били обхванати от документите, посочени в член 7, параграф 1 от педиатричния регламент. Трябва да се включи отделна таблица, обхващаща решението за плана за педиатрично изследване и мнението на заявителя за разрешително за търгуване или за изменение относно съответствието с ключовите елементи. Освен това, когато докладът за съответствието се подава със заявление за разрешително за търгуване, за всеки ключов елемент на плана за педиатрично изследване следва да се направи препратка към мястото му в съответния модул в заявлението за разрешително за търгуване. В случай на изменения в плана за педиатрично изследване, таблицата трябва да се основава на последното решение на Агенцията.

Следва да се отбележи, че:

- съответният компетентен орган или Агенцията ще извършат подробна проверка на съотнасянето на всеки ключов елемент от решението на Европейската агенция по лекарствата за плана за педиатрично изследване към действително подадените елементи,
- тъй като решението за плана за педиатрично изследване ще включва за всяка от мерките минимум от изключително важни елементи, заявителят за разрешително за търгуване или за изменение ще трябва да изпълни всеки пункт,

- ако решението на Европейската агенция по лекарствата за плана за педиатрично изследване включва мерки, при които се използват условни фрази като „би могло“ или „подобни на“, то съответствието може да бъде потвърдено дори ако тези мерки не са били спазени, както е било предвидено,
- при становище на педиатричния комитет относно съответствието, както предвижда член 23 от педиатричния регламент, основанията за приемане или отхвърляне на съответствието трябва бъдат ясно изложени в становището.

Когато планът за педиатрично изследване не включва проучване, завършено преди влизането в сила на Регламент (ЕО) № 1901/2006, становището за съответствие, посочено в член 28, параграф 3 от педиатричния регламент, трябва да бъде следното: „Разработването на този продукт е протекло в съответствие с всички мерки в приетия план за педиатрично изследване [референтен номер]. За целите на прилагането на член 45, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 1901/2006, всички проучвания в приетия план за педиатрично изследване [референтен номер] бяха завършени след влизането в сила на посочения регламент“.

Когато планът за педиатрично изследване включва някои проучвания, завършени преди влизането в сила на Регламент (ЕО) № 1901/2006, становището за съответствие, посочено в член 28, параграф 3 от педиатричния регламент трябва да бъде следното: „Разработването на този продукт е изгълнило всички мерки в приетия план за педиатрично изследване [референтен номер]. За целите на прилагането на член 45, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 1901/2006, значимите проучвания в приетия план за педиатрично изследване са били завършени след влизането в сила на този регламент“.

4. РАЗДЕЛ 3: КРИТЕРИИ ЗА ОЦЕНКА НА ЗНАЧИМОСТТА НА ПРОУЧВАНИЯТА, ЗАПОЧНАЛИ ПРЕДИ И ЗАВЪРШЕНИ СЛЕД ВЛИЗАНЕТО В СИЛА НА ПЕДИАТРИЧНИЯ РЕГЛАМЕНТ

4.1. Обща информация

За да могат проучванията, започнали преди влизането в сила на педиатричния регламент ⁽¹⁾, да представляват основа за предоставяне на наградите и стимулите по силата на членове 36, 37 и 38 от педиатричния регламент, те трябва да бъдат завършени след влизането му в сила и да бъдат оценени като значими (член 45, параграф 3 от педиатричния регламент).

Становището за съответствие, посочено в член 28, параграф 3 от педиатричния регламент ще указва дали включените в плана за педиатрично изследване проучвания, които са започнали преди и са завършени след влизането в сила на регламента, се считат за значими по смисъла на член 45, параграф 3 от педиатричния регламент.

4.2. Критерии за оценка

Като цяло, значимостта на проучванията се определя по-скоро от клиничната значимост на генерираните за детското население данни отколкото от броя на проучванията. В изключителни случаи, група незначими проучвания би могла да се счита за

значима, ако се очаква, че съвкупните резултати предоставят важна и клинически важна информация.

За да се изпълнят изискванията за награди и стимули по силата на членове 36, 37 и 38, е необходимо значимите проучвания да бъдат завършени след влизането в сила на педиатричния регламент. Дадено проучване ще се счита за завършено, когато последното посещение на последния пациент е направено така както това е предвидено в последния вариант на протокола (който е подаден на компетентните органи) и при положение, че датата му е след датата на влизане в сила на педиатричния регламент. Неприклучили проучвания, които са били удължени и които се състоят от поддържащо лечение за включените пациенти, няма да се считат за продължаващи след влизането в сила, ако това не е било част от протокола, подаден на съответните компетентни органи.

Агенцията или компетентните органи ще оценяват значимостта на всяко предложено в плана за педиатрично изследване проучване за всеки отделен случай. Примерите по-долу обаче са предоставени като насока при оценяването на значимостта на проучванията.

Следните видове проучвания ще се считат по принцип за значими:

1. сравнителни проучвания за ефикасност (рандомизирани/активен контрол или плацебо);
2. проучвания за определяне на дозата;
3. проспективни клинични проучвания за безопасност, ако се очаква резултатите да допринесат значително за безопасната употреба на лекарствения продукт сред детското население (това включва проучвания на растежа и развитието);
4. проучвания за получаване на възрастово подходяща лекарствена форма, ако се очаква тя да бъде от клинично значение за безопасната и ефективната употреба на лекарствения продукт сред детското население;
5. фармакокинетични/фармакодинамични проучвания: добре обосновани фармакокинетични/фармакодинамични клинични проучвания, ако има вероятност те да предоставят важни данни, поради което би била избегната необходимостта от клинично проучване на ефикасността и по този начин би бил намален и броят на необходимите при едно по-голямо изследване деца.

За да се считат за значими, проучванията обикновено трябва да обхващат всички поразени от състоянието подгрупи от детското население, за които няма достатъчно данни, освен ако не е било предоставено освобождаване. При отделни случаи обаче проучвания, проведени в една единствена подгрупа от детското население биха могли да се считат за значими, ако са достатъчно обширни или ако имат важен принос за лечението на деца, или ако се провеждат в подгрупа, която се счита за особено трудна за проучване, например новородени. Когато вече има достатъчно налични данни за една или повече подгрупи от детското население, трябва да се избягва дублиране на проучванията, поради което ненужните проучвания няма да се считат за значими.

⁽¹⁾ 26 януари 2007 г.