

II

(Komunikatai)

EUROPOS SAJUNGOS INSTITUCIJŲ IR ORGANŲ PRIIMTI KOMUNIKATAI

KOMISIJA

Komisijos komunikatas — Gairės dėl paraiškų patvirtinti pediatriinių tyrimų planą ar jį keisti ir prašymų suteikti išimtis ar atidėjimus formos ir turinio, susijusios su atitikties patikrinimo įgyvendinimu, ir dėl tyrimų reikšmingumo įvertinimo kriterijų

(2008/C 243/01)

1. ĮŽANGA

Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1901/2006 dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiantis Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004⁽¹⁾ (toliau – Pediatrijos reglamentas), įsigaliojo 2007 m. sausio 26 d. Pediatrijos reglamento tikslas – palengvinti vaikų populiacijai skirtų vaistinių preparatų kūrimą ir jų prieinamumą, užtikrinti, kad dėl vaikų gydymui vartojamų vaistinių preparatų būtų atliekami aukštos kokybės etiški moksliniai tyrimai, vaikų populiacijai vartoti skirtiems vaistiniams preparatams būtų išduoti tinkami leidimai prekiauti, ir pagerinti informacijos apie vaistinių preparatų vartojimą įvairiose vaikų populiacijose teikimą. Šie tikslai turėtų būti pasiekti neįtraukiant vaikų populiacijos į bereikalingus klinikinius tyrimus ir išvengiant delsimo išduodant leidimus vaistiniams preparatams, skirtiems kito amžiaus gyventojų grupėms.

Siekiant įgyvendinti šiuos tikslus Pediatrijos reglamente farmacijos pramonei yra nustatyti reikalavimai, kurių reikia laikytis kuriant vaistinius preparatus, ir numatyti atlygiai už visišką tyrimų su vaikais atitiktį reikalavimams. Pediatrijos reglamente nustatytas naujos rūšies leidimas prekiauti – leidimas prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu (angl. *paediatric use marketing authorisation*, PUMA), laikytinas paskata kurti nepatentuotus vaikams skirtus vaistus. Pediatrijos reglamente taip pat numatyta Pediatrijos reglamento įgyvendinimo ir Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūra) Pediatrijos komiteto valdymo sistema.

Pagal Pediatrijos reglamento 10 straipsnį šios gairės numato išsamias priemones dėl paraiškų patvirtinti pediatriinių tyrimų planą

(¹) O L L 378, 2006 12 27, p. 1.

ar jį keisti ir prašymų suteikti išimtis ar atidėjimus formos ir turinio. Gairėse taip pat nustatomos atitikties patikrinimo, nurodyto Pediatrijos reglamento 23 straipsnyje ir 28 straipsnio 3 dalyje⁽²⁾, įgyvendinimo priemonės. Pagal Pediatrijos reglamento 45 straipsnio 4 dalį gairėse yra nustatyti iki Pediatrijos reglamento įsigaliojimo pradėtų ir jam įsigaliojus baigtų tyrimų reikšmingumo įvertinimo kriterijai⁽³⁾.

Su šiomis gairėmis susijusios apibrėžtos pateikiamos Direktyvoje 2001/83/EB, Direktyvoje 2001/20/EB, Reglamente (EB) Nr. 141/2000 ir Pediatrijos reglamente. Be to, šiose gairėse vartojami tokie terminai ir apibrėžtys.

- (a) **Sveikatos sutrikimas (būklė).** Bet koks (-ie) nukrypimas (-ai) nuo įprastos kūno struktūros ar funkcijos, kurį (-iuos) rodo būdingi požymiai ir simptomai (paprastai tai yra pripažinta ryški liga arba sindromas).
- (b) **Pediatriinių tyrimų plano indikacija.** Pediatriinių tyrimų plane ir pateikiant pediatriinių tyrimų planą siūloma (-os) indikacija (-os), susijusi(-ios) su vaikų populiacija. Indikacija rodo, ar vaistinis preparatas yra skirtas sveikatos sutrikimo diagnozavimui, prevencijai, ar gydymui.

(²) Pediatrijos reglamento 10 straipsnyje išdėstyta: „Komisija, pasikonsultavusi su valstybėmis narėmis, Agentūra ir kitomis suinteresuotomis šalimis, parengia išsamias nuostatas dėl paraiškų patvirtinti pediatriinių tyrimų planą ar jį keisti ir prašymų suteikti išimtis ar atidėjimus formos ir turinio, kurių turi būti laikomasi tam, kad paraiškos ir prašymai būtų pripažinti tinkamais, ir dėl 23 straipsnyje ir 28 straipsnio 3 dalyje nurodyto atitikties patikrinimo įgyvendinimo“.

(³) Pediatrijos reglamento 45 straipsnio 4 dalyje išdėstyta: „Pasikonsultavusi su Agentūra, Komisija parengia gaires tyrimų reikšmingumo pagal 3 dalį įvertinimo kriterijams nustatyti“.

- (c) **Siūloma terapinė indikacija.** Pediatriinių tyrimu plane jį pateikiant siūloma terapinė indikacija suaugusiųjų ir (arba) vaikų populiacijoms.
- (d) **Patvirtinta terapinė indikacija.** Leidime prekiauti nurodyta terapinė indikacija suaugusiųjų ir (arba) vaikų populiacijoms. Terapinė indikacija bus patvirtinta įvertinus kokybės, saugumo ir veiksmingumo duomenis, pateiktus su paraiška dėl leidimo prekiauti.
- (e) **Priemonės.** Vartojamas kaip Pediatrijos reglamento 15 straipsnio 2 dalyje, šis terminas apima siūlomus tyrimus, duomenis ir tobulinimą farmaciniu požiūriu naujai mokslinei informacijai gauti siekiant užtikrinti, kad būtų gauta būtinų duomenų, pagal kuriuos būtų nustatytos sąlygos, kuriomis suteikiamas leidimas vartoti vaistinių preparatų vaikų populiacijai gydyti, įskaitant pagal amžių tinkamos sudėties preparato, kurį būtų galima vartoti visuose vaikų populiacijos pogrupiuose, kur nustatyta sveikatos būklė, kūrimą, kaip nurodyta pediatriinių tyrimų plane.

2. 1 SKYRIUS. PARAIŠKŲ PATVIRTINTI PEDIATRINIŲ TYRIMŲ PLANĄ AR JĮ KEISTI IR PRAŠYMŲ SUTEIKTI IŠIMTIS AR ATIDĖJIMUS FORMA IR TURINYS

2.1. Bendrieji principai ir forma

Pripažįstama, kad esamos informacijos, susijusios su paraiškomis patvirtinti pediatriinių tyrimų planą ar jį keisti ir prašymais suteikti išimtis ar atidėjimus, kiekis labai skirsis priklausomai nuo to, ar vaistinis preparatas pradėtas kurti neseniai, ar leidimas prekiauti tuo preparatu jau suteiktas ir yra tiriamos naujos ar platesnės vartojimo paskirtys. Kadangi teikiant paraiškas dėl pediatriinių tyrimo planų, išimčių ar atidėjimų naudojama tokia pat forma, nepaisant to, koks tai yra preparato kūrimo etapas, kai kuriose paraiškų dalyse ne visada bus įmanoma pateikti išsamią informaciją. Tokiu atveju atitinkamoje dalyje reikėtų nurodyti, kad duomenų ar informacijos nėra. Tačiau kai tokių duomenų yra, visą informaciją, susijusią su pediatriinių tyrimų plano vertinimu ir prašymais suteikti išimtis ar atidėjimus, reikėtų įtraukti į paraišką, nepaisant to, ar ji palanki, ar nepalanki preparatui. Tai gali būti duomenys apie bet kokį nebaigtą ar nutrauktą su vaistiniu preparatu susijusį farmakologinį toksikologinį tyrimą arba klinikinį tyrimą ar bandymą ir (arba) baigtus tyrimus, susijusius su paraiškoje nenurodytomis indikacijomis.

Tokią pat formą reikėtų naudoti ir teikiant paraišką patvirtinti pediatriinių tyrimų planą, prašymą suteikti išimtis ar atidėjimus arba dėl jų abiejų. Skirtingos paraiškos dalys, skirtos skirtingų rūšių prašymams įvykdyti, pateikiamos taip:

- A dalis. Administracinė informacija ir informacija apie preparatą,
- B dalis. Bendra informacija apie vaistinio preparato kūrimą, įskaitant informaciją apie sveikatos sutrikimus,
- C dalis. Paraiškos dėl išimčių konkrečioms preparatams,
- D dalis. Pediatriinių tyrimų planas,

- E dalis. Paraiškos dėl atidėjimų,
- F dalis. Priedai.

Kadangi naudojama tokios pat formos paraiška, kai kurios paraiškos dalys tam tikroms paraiškoms nebus taikomos.

Vienoje paraiškoje reikėtų nurodyti visus vaikų populiacijos pogrupius, kaip reikalaujama Pediatrijos reglamento 7 straipsnio 2 dalyje, kartu su išimtimi arba pediatriinių tyrimų planu (su atidėjimu arba be jo). Paraiškose dėl preparatų, kuriems taikomas Pediatrijos reglamento 8 straipsnis, turėtų būti nurodytos esamos ir naujos indikacijos, farmacinės formos ir vartojimo būdai. Šiuo atveju į paraišką reikėtų įtraukti vieną išsamų pediatriinių tyrimų planą. Panašiai ir siekiant sukurti kelias indikacijas vienu metu į paraišką reikėtų įtraukti vieną išsamų pediatriinių tyrimų planą.

Pagal Pediatrijos reglamento 2 straipsnyje pateikiamą apibrėžtį vaikų populiacija – tai gyventojai nuo gimimo iki 18 metų. Tai turėtų reikšti „iki“, bet „neįskaitant 18 metų“ gyventojų. Vaikų populiacija apima kelis pogrupius, kurių apibrėžtis pateikiama, pavyzdžiui, tarptautinėse gairėse⁽¹⁾: prieš laiką ir laiku gimęs naujagimis iki 27 dienų, kūdikis nuo 1 iki 23 mėnesių, vaikas nuo 2 iki 11 metų ir paauglys nuo 12 iki 18 metų. Nepaisant to, tais atvejais, kai manoma, kad tai būtų geriau, priimtinas ir kitoks suskirstymas į pogrupius, tačiau pogrupių pasirinkimą reikėtų paaiškinti ir pagrįsti.

Rengiant pediatriinių tyrimų planų projektus siekiant gauti leidimą prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu, juos rengiantieji raginami apsvaistyti, ar terapinis vaistinio preparato poreikis yra susijęs su kiekvienu vaikų populiacijos pogrupiu.

Kad būtų lengviau praktiškai pateikti paraiškas, Europos vaistų agentūra (EMA) parengė elektronines formas, kurių struktūra atitinka šias gaires (pateikiama <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. A DALIS. Administracinė informacija ir informacija apie preparatą

Pripažįstama, kad ankstyvame preparato kūrimo etape gali būti neįmanoma visuose paraiškos A dalies skyriuose pateikti išsamią informaciją. Nepaisant to, reikėtų užpildyti visus A dalies skyrius, o jei informacijos nėra, tai reikėtų ir nurodyti.

2.2.1. A1. Pareiškėjo ir kontaktinio asmens vardas ir pavardė arba pavadinimas ir adresas

Reikėtų nurodyti paraišką dėl pediatriinių tyrimų plano, išimties ar atidėjimo pateikiančiojo vardą ir pavardę arba pavadinimą ir adresą. Pareiškėjas gali būti bet kuris juridinis ar fizinis asmuo arba įmonė, įsteigta Europos ekonominėje erdvėje. Reikėtų nurodyti ir asmenį, įpareigotą pareiškėjo vardu palaikyti ryšius su Agentūra procedūros metu ir Agentūrai priėmus sprendimą (jei tai yra kitas asmuo).

⁽¹⁾ Tarptautinės konferencijos suderinimo klausimais (angl. *International Conference on Harmonisation, ICH*) E11 gairės pateikiamos www.ich.org.

Atsižvelgiant į tai, kad Agentūros sprendimai bus skelbiami viešai, pareiškėjas raginamas nurodyti duomenis ryšiams (telefoną, faksą ir e. paštą), kuriais būtų galima pateikti suinteresuotųjų šalių paklausimus, kuriuos agentūra vėliau paskelbs kartu su sprendimais.

Reikėtų nurodyti, ar pareiškėjas atitinka Komisijos reglamente (EB) Nr. 2049/2005 ⁽¹⁾ nustatytus mikroįmonių, mažųjų ir vidutinių įmonių kriterijus.

2.2.2. A2. Veikliosios medžiagos pavadinimas

Nurodant veikliąją medžiagą reikėtų pateikti rekomenduojamą jos tarptautinį nepatentuotą pavadinimą (angl. *International Non-proprietary Name, INN*), jei reikia, kartu su druska ar hidrato forma. Jei „rekomenduojamo“ INN dar nėra, reikėtų pateikti „siūlomą“ INN. Jei nėra jokio INN, reikėtų vartoti pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei medžiaga Europos farmakopėje nenurodyta, pateikti įprastą bendrąjį pavadinimą. Jei nėra bendrojo pavadinimo, reikėtų pateikti tikslų mokslinį pavadinimą. Medžiagas, neturinčias tikslaus mokslinio pavadinimo, reikėtų apibūdinti nurodant, kaip ir iš ko jos buvo paruoštos, ir pririnkus papildyti atitinkamais duomenimis. Vien įmonės ar laboratorijos kodo veikliajai medžiagai pažymėti nepakanka.

Atsižvelgiant į paraiškų pateikimo laiką, galima pateikti tik preliminarius veikliosios medžiagos pavadinimus. Tokiu atveju ir paraišką pateikiant pakartotinai (pvz., dėl pediatriinių tyrimų plano pakeitimo) siūloma dokumente registruoti visus tolesnius pavadinimo pakeitimus.

2.2.3. A3. Preparato rūšis

Reikėtų tiksliai nurodyti preparato, dėl kurio teikiama paraiška, rūšį (pvz., cheminė medžiaga, biologinis preparatas, vakcina, genų terapijos preparatas, somatinių ląstelių terapijos vaistinis preparatas ir pan.). Be to, jei įmanoma, reikėtų tiksliai nurodyti farmakologinį tikslą ir veikimo mechanizmą. Jei farmakoterapinė grupė ir preparato Anatomicinis terapinis cheminis (angl. *Anatomical Therapeutic Chemical, ATC*) kodas jau yra paskirti, juos taip pat reikėtų nurodyti. Preparatus, kuriais prekiauti Bendrijoje leidimas dar nesuteiktas, arba preparatus, kuriais prekiauti leidžiama, bet siūloma kurti naują indikaciją, sveikatos sutrikimą (-us) (nepaisant to, ar tai yra suaugusiųjų, ar vaikų sveikatos sutrikimas), kurio (-ių) diagnozavimui, prevencijai ar gydymui vaistinis preparatas yra skirtas, reikėtų nurodyti pagal sutartą klasifikacijos sistemą, kaip antai Pasaulio sveikatos organizacijos tarptautinę ligų klasifikaciją (angl. *World Health Organisation International Classification of Diseases, ICD-10*).

2.2.4. A4. Duomenys apie vaistinį preparatą

Konkreči informacija, kurią reikia pateikti, priklausys nuo to, ar paraiška yra susijusi su:

(1) Pediatrijos reglamento 7 straipsniu – vaistiniu preparatu, kuriuo prekiauti Bendrijoje (EEE) dar neleidžiama;

(2) Pediatrijos reglamento 8 straipsniu – vaistiniu preparatu, kuriuo prekiauti Bendrijoje (EEE) leidžiama ir kuris saugomas papildomos apsaugos liudijimu arba patentu, suteikiančiu teisę išduoti papildomos apsaugos liudijimą; arba

(3) Pediatrijos reglamento 30 straipsniu – leidimu prekiauti kuriu skirtu vartoti pediatrijoje preparatu.

Dėl vaistinių preparatų, kuriems bus taikomas Pediatrijos reglamento 7 ar 8 straipsnis, – reikėtų pateikti informaciją apie visus kuriamus skirtingos sudėties preparatus, nepaisant to, ar jos ateietyje bus naudojamos vaikams gydyti. Be to, dėl paraiškų, susijusių su preparatais, kuriems bus taikomas 8 straipsnis, – informaciją apie patentuotą (-us) stiprumą (-us), farmacinę formą ir (arba) vartojimo būdą (-us) reikėtų pateikti A6 skyriuje. Dėl leidimų prekiauti kuriamais preparatais, skirtais vartoti pediatrijoje, reikėtų pateikti informaciją apie siūlomą (-us) stiprumą (-us), farmacinę (-es) formą (-as) ir vartojimo būdą (-us).

2.2.5. A5. Privalomoji informacija apie klinikinius tyrimus, susijusius su sveikatos būkle ir su vaikų populiacija susijusiu patobulinimu

Šiame skyriuje privalomąją informaciją apie klinikinius tyrimus, susijusius su sveikatos būkle ir su vaikų populiacija susijusiu pokyčiu, reikėtų pateikti lentelės forma. Dėl su EEE atliekamų klinikinių tyrimų pateikite lentelę su klinikiniais tyrimais, susijusiais su vaikų sveikatos būkle ir su suaugusiųjų sveikatos būkle, jei tai yra susiję su pokyčiu, susijusiu su vaikų populiacija. Dėl klinikinių tyrimų, kurie vykdomi už EEE ribų, pateikite lentelę su klinikiniais tyrimais, kurie buvo atlikti tik su vaikais ir yra susiję su tam tikra būkle.

Pateikiant informaciją, susijusią su tyrimais, atliekamais arba EEE, arba už EEE ribų, turi būti pateikiamas ir patvirtinimas, kad kiekvienas iš šių klinikinių tyrimų buvo atliekamas vadovaujantis gera klinicine praktika (angl. *Good Clinical Practice, GCP*).

2.2.6. A6. Leidimo prekiauti vaistiniu preparatu statusas

Informaciją apie leidimo prekiauti vaistiniu preparatu statusą reikėtų pateikti lentelės forma.

Dėl vaistinių preparatų, kuriais prekiauti leidimas dar nesuteiktas ir kuriems vėliau bus taikomi Pediatrijos reglamento 7 straipsnio reikalavimai, – reikėtų nurodyti leidimo prekiauti statusą už EEE ribų.

Dėl vaistinių preparatų, kuriais jau prekiaujama, kuriems taikomas papildomos apsaugos liudijimas arba patentas, suteikiantis teisę išduoti papildomos apsaugos liudijimą, ir kuriems vėliau bus taikomas Pediatrijos reglamento 8 straipsnis, – reikėtų nurodyti leidimo prekiauti statusą EEE, o dėl leidimo statuso už EEE ribų – reikėtų pateikti tik informaciją apie leidimą vartoti preparatą vaikams gydyti.

⁽¹⁾ OLL L 329, 2005 12 16, p. 4.

Dėl kurių preparatų, skirtų vartoti pediatrijoje, – informaciją, susijusią su leidimu prekiauti, reikėtų pateikti apie tuos vaistinius preparatus, kuriais leidžiama prekiauti EEE ir kurių veikloji medžiaga yra ta pati.

Reikėtų pateikti duomenis apie visas reguliavimo priemones vaistinio preparato vartojimui už EEE ribų apriboti saugumo sumetimais. Tai būtų bet koks vaistinio preparato pašalinimas iš rinkos, indikacijos apribojimas arba nauja kontraindikacija.

2.2.7. A7. Bet kurios reguliavimo institucijos teikiamos konsultacijos, susijusios su patobulinimu, susijusiu su vaikų populiacija

Pediatrijos komitetui reikėtų pateikti visus kompetentingų institucijų, įskaitant trečiųjų šalių kompetentingas institucijas, pateiktus sprendimus, nuomones ar patarimus (įskaitant mokslines konsultacijas) dėl vaistinio preparato keitimo, susijusio su pediatrija. Tai turėtų būti bet kokie reguliavimo institucijos rašytiniai informacijos pediatrijos klausimais prašymai. Bet kurio susijusio dokumento kopiją reikėtų pridėti prie paraiškos A. 10 dalies.

2.2.8. A8. Retųjų vaistų statusas EEE

Reikėtų aiškiai nurodyti, ar pagal Europos Komisijos sprendimą vaistinis preparatas priskiriamas prie retųjų vaistinių preparatų. Jei tai yra retiesiems vaistiniams preparatams priskirti vaistiniai preparatai, reikėtų pateikti jų numerį Bendrijos retųjų vaistų registre. Jei dar tik siekiama, kad vaistinis preparatas būtų priskirtas prie retųjų vaistinių preparatų, tai ir reikėtų nurodyti, o jei paraiškos svarstomos, reikėtų nurodyti Europos vaistų agentūros priskyrimo retiesiems vaistiniams preparatams procedūros numerį.

2.2.9. A9. Planuojama paraiška dėl leidimo prekiauti, galiojimo pratęsimo arba sąlygų keitimo

Datą, kada numatoma pateikti paraišką dėl leidimo prekiauti arba sąlygų keitimo, pririnkus reikėtų nurodyti, kai pateikiama informacija, ar paraišką bus pateikiama centralizuotu arba abipusio pripažinimo (decentralizuotu) būdu. Dėl vaistinių preparatų, kuriais dar neleidžiama prekiauti ir kuriems vėliau bus taikomi Pediatrijos reglamento 7 straipsnio reikalavimai, reikėtų nurodyti farmakokinetinių tyrimų su suaugusiais baigimo datą.

2.2.10. A10. Pririnkus pridėti dokumentai

Prie šio skyriaus, jei yra, reikėtų pridėti šiuos dokumentus:

- asmens, kuriam suteikti įgaliojimai palaikyti ryšius pareiškėjo vardu, įgaliojimo raštas,
- bet kokių Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistų komiteto suteiktų mokslinių konsultacijų kopiją,
- bet kokių EEE nacionalinių kompetentingų institucijų suteiktų mokslinių konsultacijų kopiją,

- Jungtinių Valstijų maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration, FDA*) rašytinio prašymo ir (arba) bet kokių patarimų, nuomonių arba sprendimų, susijusių su EEE šalių reguliavimo tarnybos pateikta pediatrine informacija, kopiją,
- Komisijos sprendimo dėl priskyrimo retiesiems vaistiniams preparatams kopiją,
- bet kokių ankstesnių Europos vaistų agentūros sprendimų dėl pediatriinių tyrimų plano arba Pediatrijos komiteto nepalankios nuomonės dėl tokių planų kopiją,
- neseniai EEE suteiktos reprezentacinės preparato charakteristikų santraukos kopiją.

2.2.11. A.11 Europos vaistų agentūros sprendimo vertimų lentelė

Jei Europos vaistų agentūros sprendimą reikalaujama pateikti ES oficialiąja kalba, kuri nėra anglų kalba, veikliosios medžiagos pavadinimą, sveikatos būklę, farmacinę formą ir vartojimo būdą reikėtų nurodyti ta kalba.

2.3. B dalis. Bendra informacija apie vaistinio preparato kūrimą, įskaitant informaciją apie sveikatos sutrikimus

Dėl kurių vaistinių preparatų – paraiškų, kurioms bus taikomi Pediatrijos reglamento 7 ir 8 straipsnių reikalavimai, B dalyje reikėtų išvardyti, kaip bus įvykdyti kiekvienai indikacijai ir kiekvienam vaikų populiacijos pogrupiui taikomi 7 ir 8 straipsnio reikalavimai. Šioje dalyje reikėtų pateikti ir duomenis apie vaikų populiacijos ligas arba būkles, įskaitant jų panašumą lyginant suaugusiųjų ir vaikų populiacijas ir lyginant skirtingus vaikų populiacijos pogrupius, paplitimą, sergamumą, diagnozavimą ir alternatyvius gydymo būdus.

Kai kuriamas vaikams skirtas vaistinis preparatas, gali nebūti tik dalies informacijos, kurią reikia pateikti B dalyje, ir tai reikėtų aiškiai nurodyti.

2.3.1. B.1 Ligos arba būklės panašumų ir skirtumų lyginant skirtingas populiacijas aptarimas

Paraiškoje reikėtų nurodyti, ar kiekviena liga arba sveikatos būklė, jau nurodyta leidžiamoje indikacijoje, ir ar kiekviena liga arba būklė, susijusi su nauju pociū (pvz., naujais vaistiniais preparatais ar naujomis vaistinių preparatų, kuriais leidžiama prekiauti, indikacijomis), būdinga vaikų populiacijai. Reikėtų aprašyti šias ligas arba būklę, kad būtų galima palyginti bet kokius galimus skirtumus ar panašumus:

- lyginant suaugusiųjų ir vaikų populiacijas,
- lyginant skirtingus vaikų populiacijos pogrupius.

Daugiausia dėmesio reikėtų skirti ligų rimtumui, etiologijai, epidemiologijai, klinikiniais požymiais ir prognozei bei vaikų populiacijos pogrupių ligų patofiziologijai. Tai gali būti grindžiama skelbta informacija arba vadovėliuose skelbiama informacija.

Reikėtų pateikti informaciją apie jauniausią amžių, kada susergama šiomis ligomis arba išsivysto tokia būklė, ar susijusių amžiaus grupę bei, jei įmanoma, dažnumą ir (arba) paplitimą Bendrijoje, ypač jei tai planuojama taikyti siekiant išimties konkrečiam preparatui, taikomos konkrečiam vaikų populiacijos pogrupiui. Ši informacija gali būti grindžiama paskelbta informacija, jei tokios yra.

Reikėtų trumpai apibūdinti farmakologines savybes ir veikimo mechanizmą. Bet kokius tikėtinus preparato saugumo ir veiksmingumo skirtumus ir panašumus reikėtų apibūdinti daugiausia dėmesio skiriant skirtumams ir panašumams lyginant:

- suaugusiųjų ir vaikų populiacijas,
- skirtingus vaikų populiacijos pogrupius.

2.3.2. B.2 Dabartiniai vaikų populiacijoms taikomi diagnozavimo, prevencijos arba gydymo būdai

Reikėtų nurodyti Bendrijoje taikomas kiekvienos ligos ar sveikatos būklės, jau nurodytos leidžiamoje indikacijoje, bei kiekvienos ligos ar būklės, susijusios su nauju pokyčiu (pvz., naujais vaistinėmis preparatais ar naujomis vaistinių preparatų, kuriais leidžiama prekiauti, indikacijomis), diagnozavimo, prevencijos ir gydymo intervencijas, pateikiant nuorodas į mokslinę ir medicinos literatūrą ar kitą susijusią informaciją. Čia reikėtų nurodyti nepatvirtintus gydymo būdus, jei jie yra tipiniai sveikatos priežiūros būdai, pvz., jei jie minimi tarptautiniu mastu pripažintose gydymo gairėse. Dėl patogumo šią informaciją reikėtų pateikti lentelės forma.

Iš nurodytų esamų gydymo būdų, jei tai yra vaistiniai preparatai, kuriais leidžiama prekiauti (kai informacija galima pasinaudoti), sąraše reikėtų nurodyti vaistinius preparatus, kuriais prekiauti leidimus suteikė ne mažiau kaip vienos valstybės narės nacionalinės institucijos, ir vaistinius preparatus, kuriais prekiauti leidimai, vadovaujantis Reglamentu (EB) Nr. 726/2004, suteikti centralizuota tvarka. Šią informaciją galima pateikti kaip suvestinę lentelę. Kad Pediatrijos komitetas turėtų kuo geresnį bendrą supratimą apie esamus sveikatos sutrikimo diagnozavimo, prevencijos ar gydymo būdus, reikėtų nurodyti kitus Bendrijoje taikomus susijusių ligų ar būklių diagnozavimo, prevencijos arba gydymo būdus, kaip antai chirurgines intervencijas, radiologines priemones, dietas ir fizines priemones. Šiuo atveju reikėtų nurodyti sugalvotą (-us) medicinos prietaisų pavadinimą (-us) ir leidžiamą (-us) naudojimo būdą (-us). Dėl medicinos prietaisų, kuriems taikoma Direktyva 93/42/EEB, – reikėtų pateikti visų prietaisų, pateiktų į rinką pagal šią direktyvą, sąrašą, o dėl aktyviųjų implantuojamųjų prietaisų, kuriems taikoma Direktyva 90/385/EEB, reikėtų nurodyti tuos prietaisus, kurie pateikti į rinką arba naudojami vadovaujantis šia direktyva.

Jei susijusio sveikatos sutrikimo diagnozavimo, prevencijos ar gydymo metodai buvo įtraukti į terapinių poreikių sąrašą, sudarytą remiantis Pediatrijos reglamento 43 straipsniu, šią informaciją reikėtų paryškinti.

2.3.3. B.3 Reikšminga terapinė nauda ir (arba) terapinio poreikio patenkinimas

Pagal Pediatrijos reglamento 6 straipsnio 2 dalį ⁽¹⁾, 11 straipsnio 1 dalies c punktą ⁽²⁾ ir 17 straipsnio 1 dalį ⁽³⁾ Pediatrijos komitetas vertins tai, ar vaistinis preparatas duos reikšmingos naudos vaikų gydymui, vartojant jį kaip preparatą, kuriuo leidžiama prekiauti, arba atliekant klinikinius tyrimus su vaikais, ir šis vertinimas turės lemiamą įtaką sprendžiant, ar pediatriinių tyrimų planas bus įvertintas palankiai ir ar bus suteikta išimtis.

Kad Pediatrijos komitetas galėtų atlikti vertinimą, paraiškoje reikėtų su paraiška susijusį vaistinį preparatą palyginti su B.2 skyriuje nurodytais dabar taikomais ligų arba sveikatos būklių, susijusių su numatomomis vaikų indikacijomis, diagnozavimo, prevencijos ar gydymo būdais.

Svarstydamas terapinės naudos reikšmingumą, Pediatrijos komitetas atsižvelgs į sveikatos sutrikimo, kuris bus gydomas (diagnozuojama arba kurios prevencija bus taikoma), pobūdį ir turimus duomenis apie susijusį vaistinį preparatą.

Atsižvelgiant į tai, reikšminga terapinė nauda galėtų būti grindžiama vienu ar keliais iš toliau nurodytų dalykų:

- (a) Yra pagrįsta tikimybė, kad vaistu, kuriuo prekiaujama, ar nauju vaistu galima saugiai ir veiksmingai gydyti vaikų sveikatos sutrikimą, kurio negalima gydyti pediatriiniu vaistiniu preparatu, kuriuo leidžiama prekiauti rinkoje.
- (b) Tikimasi padidinti vaikų gydymo veiksmingumą, palyginti su dabartiniais susijusio sveikatos sutrikimo gydymo, diagnozavimo ar prevencijos standartais.
- (c) Tikimasi padidinti saugumą, susijusį su nepageidaujamomis reakcijomis ar galimomis vaikų populiacijos gydymo vaistais klaidomis, palyginti su dabartiniais susijusio sveikatos sutrikimo gydymo, diagnozavimo ar prevencijos standartais.
- (d) Geresnė dozavimo sistema ar vartojimo būdas (dozių skaičius per dieną, oralinis vartojimas, palyginti su injekcija į veną, trumpesnė gydymo trukmė), dėl kurių gerėja saugumas, veiksmingumas ar atitiktis reikalavimams.
- (e) Naujos klinikiniu požiūriu svarbios ir pagal amžių tinkamos sudėties preparato naudingumas.

⁽¹⁾ Pediatrijos reglamento 6 straipsnio 2 dalyje išdėstyta: „Vykdymas savo uždavinius Pediatrijos komitetas apsvaisto, ar bet koks siūlomus tyrimas gali būti naudingas terapiniu požiūriu ir (arba) patenkinti vaikų populiacijos terapinį poreikį“.

⁽²⁾ 11 straipsnio 1 dalies c punkte nustatytas pagrindas suteikti išimtį, jei „palyginus su jau taikomu gydymu konkretus vaistinis preparatas neturi reikšmingos terapinės naudos vaikų populiacijos gydymui“.

⁽³⁾ 17 straipsnio 1 dalyje nustatyta, kad dėl pediatriinių tyrimų plano priimama nuomonė, „(...) ar tikėtina terapinė nauda pateisins siūlomus tyrimus“.

- (f) Klinikinių požiūriu svarbių ir naujų terapinių duomenų, susijusių su vaistinio preparato vartojimu vaikų populiacijoje, buvimas, dėl kurių gerėja vaistinio preparato saugumas, veiksmingumas arba saugumas vaikų populiacijai.
- (g) Kitoks veikimo būdas, kuris vaikų populiacijai (-oms) gali būti naudingas dėl didesnio veiksmingumo ar saugumo.
- (h) Esami gydymo būdai nepakankamai geri ir reikia alternatyvių būdų, kurių tikėtina naudos ir rizikos pusiausvyrą būtų geresnė.
- (i) Tikimasi pagerinti vaiko gyvenimo kokybę.

Kadangi ankstyvame vaistinio preparato kūrimo etape vaistinio preparato vartojimo vaikų populiacijoje patirties gali ir nebūti arba jos gali būti labai nedaug, reikšmingą terapinę naudą galima paremti ir gerai pagrįstomis bei patikimomis prielaidomis. Kad Pediatrijos komitetas galėtų atlikti įvertinimą, paraiškoje reikėtų šias prielaidas išaiškinti remiantis pagrįstais argumentais ir atitinkama literatūra. Jei ankstyvame vaistinio preparato kūrimo etape reikšmingos terapinės naudos negalima pagrįsti, Pediatrijos komitetas prirėikus apsvarstys galimybę suteikti išimtį ar atidėjimą.

Jei terapinis poreikis nurodytas pagal Pediatrijos reglamento 43 straipsnį Pediatrijos komiteto sudarytame terapinių poreikių sąraše, paraiškoje reikėtų pateikti nuorodą į sąrašą⁽¹⁾. Jei, pareiškėjo manymu, siūlomas su pediatrija susijęs patobulinimas tenkina terapinį poreikį, o šis terapinis poreikis dar neįtrauktas į Pediatrijos komiteto sudarytą sąrašą, reikėtų pateikti pakankamai informacijos šiai prielaidai paaiškinti.

2.4. C dalis. Paraiškos dėl išimčių konkrečioms preparatams

Išimtis gali būti suteikiama arba vienam ar keliems nurodytiems vaikų populiacijos pogrupiams, arba vienai ar kelioms nurodytoms terapinėms indikacijoms, arba pogrupio (-ių) ir indikacijos (-ų) deriniui (Pediatrijos reglamento 11 straipsnio 2 dalis). Prašymuose dėl išimčių konkrečioms preparatams reikėtų aiškiai apibrėžti jų taikymo sritį vaikų populiacijos pogrupių ir indikacijų atžvilgiu.

Kadangi išimtis vėliau galima taikyti Pediatrijos reglamento 8 straipsnio antros pastraipos reikalavimams iš dalies arba visiškai įvykdyti, reikėtų nurodyti vartojimo būdus ir farmacinę formą.

2.4.1. C.1 Su vaistinių preparatų grupe susijusi išimtis

Jei terapinei indikacijai ir vaikų populiacijos pogrupiui taikoma su vaistinių preparatų grupe susijusi išimtis⁽²⁾, jokios išimties

⁽¹⁾ Pagal Pediatrijos reglamento 43 straipsnį Europos vaistų agentūra turi viešai paskelbti šį sąrašą ne vėliau kaip iki 2010 m. sausio 26 d.

⁽²⁾ Su vaistinių preparatų grupe susijusios išimties bus viešai skelbiamos Europos vaistų agentūros interneto svetainėje pagal Pediatrijos reglamento 12 straipsnį ir 25 straipsnio 7 dalį.

konkrečioms preparatams nereikia, kad būtų įvykdyti Pediatrijos reglamento 7 ir 8 straipsnių reikalavimai. Jei Pediatrijos reglamento 7 ir 8 straipsnių reikalavimams su vaistinių preparatų grupe susijusi išimtis iš dalies taikoma, bet, siekiant įvykdyti reikalavimus, būtina išimtis konkrečiam preparatui, nusakant išimties konkrečiam preparatui taikymo sritį reikėtų nurodyti su vaistinių preparatų grupe susijusias išimtis.

Jei atsirastų naujos informacijos, leidžiančios manyti, kad pagal Pediatrijos reglamento 14 straipsnio 2 dalį reikėtų persvarstyti išimtį vaistinių preparatų grupei ar konkrečiam preparatui, įmonės yra raginamos apie tai pranešti Pediatrijos komitetui.

2.4.2. C.2 Išimties konkrečiam preparatui suteikimo priežastys

Išimties suteikimo priežastys nustatytos Pediatrijos reglamento 11 straipsnyje.

2.4.2.1. C.2.1 Konkretus vaistinis preparatas arba vaistinių preparatų grupė gali būti neveiksminga arba nesaugi visai vaikų populiacijai arba jos daliai

Pediatrijos reglamento 11 straipsnio 1 dalies a punkte nurodoma konkreti išimties suteikimo priežastis: „konkretus vaistinis preparatas ar vaistinių preparatų grupė gali būti neveiksminga ar nesaugi visai vaikų populiacijai ar jos daliai“. Šiuo atveju prašymas suteikti išimtį gali būti pagrįstas nepakankamo veiksmingumo vaikų populiacijai (-oms) įrodymais. Paraiškoje reikėtų apžvelgti būklės arba ligos rimtumą ir taikomus kitus būdus (skirtinguose vaikų populiacijos pogrupiuose), kaip nurodyta B dalyje. Reikėtų pateikti visus turimus įrodymus (pateikiant dalinę nuorodą į informaciją B dalyje), kurie prirėikus parodytų nepakankamą veiksmingumą visai vaikų populiacijai ar jos pogrupiams. Pagrindimas turėtų būti paremtas ikiklinikiniuose modeliuose, tyrimuose ir bandymuose pasireiškusių poveikiu, jei tokios informacijos yra.

Įrodymais, kad preparatas nėra saugus, paremtas pagrindimas dėl išimties gali skirtis priklausomai nuo esamos su preparatu susijusios patirties, nes išsamūs vaistinio preparato saugumo duomenys paprastai gaunami tik po preparato pateikimo į rinką. Šiomis priežastimis paremtame pagrindime dėl išimties gali būti nurodomos farmakologinės preparato ar preparatų grupės savybės, pateikiami ikiklinikinių tyrimų, klinikinių tyrimų rezultatai ar po pateikimo į rinką gauti duomenys. Pareiškėjas turėtų nurodyti, ar žinoma apie konkrečią su saugumu susijusią problemą arba įtariama ją esant.

Ankstyvame preparato kūrimo etape pateikiant pagrindimą dėl išimties nepakaks nurodyti, kad nėra jokių tinkamų duomenų apie saugumą ar veiksmingumą vaikų populiacijai.

2.4.2.2. C.2.2 Liga arba būklė, kuriai skirtas konkretus vaistinis preparatas ar jų grupė, būdinga tik suaugusiųjų populiacijai

Pediatrijos reglamento 11 straipsnio 1 dalies b punkte pateikiama konkreti išimties suteikimo priežastis: „liga ar būklė, kuriai gydyti skirtas konkretus vaistinis preparatas ar jų grupė, pasitaiko tik tarp suaugusiųjų“. Šiuo atveju pagrindimas gali būti grindžiamas faktais apie ligos dažnumą ar paplitimą skirtingose populiacijose. Dėl išimčių, kurios taikomos visai vaikų populiacijai, – pagrindime reikėtų ypatingą dėmesį skirti jauniausiam amžiui, kai susergama tam tikra liga arba išsivysto tam tikra būklė. Dėl konkrečioms pogrupiams taikomų išimčių – pagrindime reikėtų daugiausia dėmesio skirti dažnumui arba paplitimui įvairiuose B dalyje nurodytuose vaikų populiacijos pogrupuose.

2.4.2.3. C.2.3 Palyginti su jau taikomais gydymo būdais, konkretus vaistinis preparatas neduoda reikšmingos naudos vaikų populiacijos gydymui

Pediatrijos reglamento 11 straipsnio 1 dalies c punkte pateikiama konkreti išimties suteikimo priežastis: „palyginus su jau taikomu gydymu konkretus vaistinis preparatas neturi reikšmingos terapinės naudos vaikų populiacijos gydymui“. Šiuo atveju pagrindimas gali būti paremtas reikšmingos terapinės naudos trūkumu.

Kai prašoma išimties, grindžiamos reikšmingos terapinės naudos trūkumu, ypač jei paraiškos pateikiamos dar negavus klinikinių tyrimų duomenų, pagrindimą dėl išimties galima pagrįsti išsamiau esamų gydymo būdų aptarimu ir ikiklinikinių duomenų ar klinikinių duomenų apie suaugusiuosius ekstrapoliacijomis, jei tokių yra.

2.5. D dalis. Pediatrinių tyrimų planas

2.5.1. D.1 SIŪLOMA BENDROJI STRATEGIJA DĖL SU PEDIATRIJA SUSIJUSIO PATOBULINIMO

B dalis yra susijusi su bendra informacija apie vaistinio preparato kūrimą, įskaitant vykdomą tobulinimą, susijusį su suaugusiųjų populiacija ir informaciją apie sveikatos sutrikimus, o D dalyje daugiausia dėmesio reikėtų skirti būtent vaikų populiacijai skirto vaistinio preparato kūrimui.

2.5.1.1. D.1.1 Pediatrinių tyrimų plano indikacija

Pediatrinių tyrimų plane reikėtų nurodyti siūlomą (-as) indikaciją (-as) vaikų populiacijoje, taikomą atitinkamai visiems pogrupiams arba jų daliai. Šioje dalyje reikėtų nurodyti, ar vaistinis preparatas skirtas susijusių ligų arba būklių diagnozavimui, prevencijai ar gydymui.

2.5.1.2. D.1.2 Pasirinkta (-os) amžiaus grupė (-ės)

Pediatrinių tyrimų planas turėtų apimti visus vaikų populiacijos pogrupius, kuriems netaikoma išimtis. Amžiaus grupes, kurios bus tiriamos, reikėtų pagrįsti. Jos gali skirtis priklausomai nuo preparato farmakologinių savybių, sveikatos būklės reiškimosi įvairiose amžiaus grupėse ir kitų veiksnių. Paraiškoje reikėtų nurodyti ICH/CHMP E11 gairių amžių klasifikaciją, jei paraiškoje nepateikiamas kitas pagrindimas. Tačiau šios amžiaus grupės yra didelės ir gali apimti skirtingus brendimo lygmenis. Be amžiaus, vaikų populiacijos klasifikacija gali būti grindžiama kitais kintamaisiais, kaip antai: gestacijos amžius, lytinio subrendimo etapas (-ai) ir inkstų veiklą.

2.5.1.3. D.1.3 Informacija apie kokybę, ikiklinikinius ir klinikinius duomenis

Paraiškoje reikėtų pateikti vaistinio preparato kūrimo planą, įskaitant preparato tobulinimą farmaciniu požiūriu, kuris yra svarbus tobulinimui pediatrijos požiūriu, ir jo padarinius, jei tokių duomenų yra. Reikėtų pateikti ir planuojamų tyrimų su suaugusiaisiais planą. Tai gali būti pateikiama kaip „tyrėjo brošiūros“ pobūdžio santrauka. Išsamių atliktų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų tyrimo ataskaitų pateikti nereikia, tačiau reikėtų užtikrinti galimybę paprašius juos pateikti. Paraiškoje reikėtų atsižvelgti į bet kokias esamas mokslines konsultacijas ir (arba) patarimus ir pagrįsti bet kokius kūrimo nuokrypius.

Be to, paraiškoje reikėtų pateikti bet kokios informacijos apie preparatą, skirtą vaikų populiacijai, apžvalgą, nurodant mokslinę ir medicinos literatūrą ar kitą susijusią informaciją, kaip antai ataskaitas apie preparato vartojimo be etiketės arba nepaten tuoto vartojimo, arba atsitiktinio vartojimo atvejus ir žinomą vaistų grupės poveikį.

2.5.2. D.2 SU KOKYBĖS ASPEKTAIS SUSIJUSI STRATEGIJA

Šioje dalyje reikėtų aptarti cheminius, farmacinius, biologinius ir biofarmacinius aspektus, susijusius su preparato skyrimu susijusiems vaikų populiacijos pogrupiams. Aptariant šią informaciją reikėtų atsižvelgti į preparato tobulinimą farmaciniu požiūriu. Be įprastinių farmacijos preparato kūrimo reikalavimų, reikėtų aptarti ir lemiamą įtaką turinčius klausimus, kaip antai:

- konkrečios sudėties preparatų ar dozavimo formų poreikis pagal pasirinktą (-as) amžiaus grupę (-es) ir pasirinktos sudėties preparato ar dozavimo formos naudos aptarimas,
- kokybinė ir kiekybinė sudėtis, jei yra tokios informacija,
- pagal amžių tinkamos dozavimo formos naudingumas arba kūrimo trukmė,
- galimos problemos, susijusios su preparatu (pvz., pagalbinių medžiagų tinkamumas vaikų populiacijai),
- vaistų skyrimas vaikų populiacijos pogrupiams (pvz., konkrečių vartojimo prietaisų naudojimas, galimybė maišyti su maistu, numatomos pakuotės uždarymo sistemos ir pan.),

— preparato sudėties priimtumas (įskaitant skonio priimtumą), t. y. jo „tinkamumas pagal paskirtį“, pagrįstas fizikiniu cheminiu, biologiniu ir fiziologiniu požiūriais. Jei nėra galimybės preparatą, kuris būtų reikalingas ir tinkamas vartoti pediatrijoje, sukurti pramoniniu lygmeniu, paraiškoje reikėtų nurodyti, kad ketinama sudaryti sąlygas improvizuotam specialiai paskirto ir individualiai pritaikyto, vaikų populacijai skirto preparato paruošimui.

Pridėjus pediatriinę indikaciją gali reikėti sukurti naują farmacinę formą arba naujo stiprumo vaistą, pavyzdžiui, skystį vietoj tabletės arba naujo stiprumo tabletę, nes dėl esamos farmacinės formos arba stiprumo vaistas gali būti netinkamas vartoti visoms ar daliai susijusių vaikų populiacijų. Tai reiškia, kad pediatriinių tyrimų plane visuomet reikėtų aptarti esamų farmacinių formų ir stiprumo tinkamumą. Reikėtų apsvarstyti visokius vartojimo būdų, priimtinių dozavimo formų ir pagalbinių medžiagų skirtumus tarp skirtingų tautybių ar kultūrų.

2.5.3. D.3 SU IKIKLINIKINIAIS ASPEKTAIS SUSIJUSI STRATEGIJA

Šiame skyriuje reikėtų aptarti ikiklinikinio kūrimo strategiją, kuri reikalinga kaip papildoma informacija, be informacijos apie klasikinę ikiklinikinę kūrimą ar jau turimų duomenų. Jei duomenų apie saugumą žmogui ir ankstesnių gyvūnų tyrimų nepakanka užtikrinti, kad preparatas yra saugus numatomai vaikų populiacijos amžiaus grupei, reikėtų aptarti kiekvieną atskirai tyrimą su jaunais gyvūnais. Toliau nurodytus elementus reikėtų aptarti atsižvelgiant į esamas mokslines gaires:

— Farmakologija:

- poreikis pagrįsti vartojimo vaikų populiacijose koncepciją, pavyzdžiui, taikant ikiklinikinius *in vitro* ir (arba) *in vivo* modelius,
- poreikis atlikti farmakodinaminis tyrimus (pvz., nustatyti farmakodinaminio poveikio ribos ir dozių ryšį, jei esama patikimo gyvūnų modelio, kuris pagrįstų labiausiai susijusių rūšių gyvūnų pasirinkimą galimiems jaunų gyvūnų tyrimams),
- saugumo farmakologijos poreikis (tyrimai, kuriuose naudojami ikiklinikiniai *in vitro* ir (arba) *in vivo* modeliai, skirti konkrečiai fiziologinės sistemos funkcijai tirti).

— Farmakokinetika:

- konkrečių tyrimų, kurie pagrįstų labiausiai susijusias rūšis galimiems jaunų gyvūnų tyrimams, poreikis.

— Toksikologija:

- poreikis atlikti konkrečius toksiškumo tyrimus, įskaitant toksikokinetikos tyrimus su jaunais gyvūnais,
- poreikis atlikti toksiškumo tyrimus, siekiant iširti konkrečias poveikio ribas, pvz., neurotoksiškumą, imunitoksiškumą ir nefrotoksiškumą tam tikrame kūrimo etape,

- poreikis atlikti papildomus vietinės tolerancijos tyrimus, pvz., susijusius su lokalaus naudojimo preparato dozavimo formomis.

2.5.4. D.4 SU KLINIKINIAIS ASPEKTAIS SUSIJUSI STRATEGIJA

Šiame skyriuje reikėtų aptarti ir pagrįsti klinikinio su pediatrija susijusio tobulinimo strategiją, susijusią su standartine kūrimo procedūra (įskaitant suaugusiesiems skirto preparato kūrimą ir palyginti su esamais duomenimis).

Šiame skyriuje reikėtų pristatyti bendrą klinikinį metodą preparato kūrimui pediatriinių tyrimų plano indikacijose ir amžiaus pogrupyje (-iuose) paremti. Čia reikėtų pateikti svarbius tyrimo plano aspektus ir siūlomo klinikinio kūrimo privalumus ir trūkumus. Reikėtų pateikti informaciją apie poveikio ribų tinkamumą pagal amžių (faktinį kiekvieno atskiro tyrimo planą reikėtų aprašyti D5 skyriuje). Reikėtų pateikti duomenis apie preparatą, kuris bus naudojamas, ir planus, kad būtų galima susieti skirtingus preparatus.

Paraiškos strategijoje reikėtų aptarti galimą duomenų, susijusių su suaugusiaisiais ekstrapoliaciją vaikams bei vyresnio amžiaus grupių duomenų ekstrapoliacijas jaunesnio amžiaus grupėms. Reikėtų paaiškinti patobulinimų, susijusių su suaugusiųjų ir vaikų populiacijomis, tarpusavio ryšį (susijusių su bendrais tyrimais, duomenimis ir terminais).

Paraiškoje reikėtų paaiškinti dozavimo, preparato sudėties (-čių) ir vartojimo būdo (-ų) pagrindą. Iš aptarimo turėtų būti aišku, kokių duomenų reikia atlikti tyrimams, kad būtų galima susieti tyrimų atlikimo laiką bendrame kūrimo plane.

Paraiškoje reikėtų pagrįsti, kad tiriamieji, kuriuos ketinama įtraukti į tyrimus, yra tipiški populiacijos, kurioje bus vartojamas preparatas, atstovai. Kai įmanoma, tyrimus reikėtų atlikti mažiausiai pažeidžiamose grupėse (pvz., su suaugusiaisiais, o ne vaikais, arba su vyresniais, o ne jaunesniais vaikais). Jei rezultatų negalima ekstrapoliuoti jaunesnio amžiaus grupėms, reikėtų tai pagrįsti.

Prereikis reikėtų aptarti šiuos aspektus:

— Farmakodinaminiai tyrimai:

- farmakodinaminis suaugusiųjų ir vaikų populiacijų skirtumas (pvz., receptorių ir (arba) sistemų subrendimo įtaką),
- skirtingų populiacijų (suaugusiųjų ir (arba) vyresnio amžiaus vaikų grupių) ekstrapoliaciją, prireikus įskaitant farmakodinaminio modeliavimo taikymą,
- poreikį atlikti konkrečius tyrimus tam tikrose amžiaus grupėse,
- bet kokių farmakokinetikos arba farmakodinamikos biologinių žymeklių aptarimą,
- farmakodinaminio metodo taikymą, ypač kai farmakokinetikos negalima pamatuoti.

— Farmakokinetiniai tyrimai:

- galimybę, remiantis farmakokinetika, ekstrapoliuoti veiksmingumą ir saugumą iš suaugusiųjų ar vyresnio amžiaus grupių,
- galimybę naudoti farmakokinetiniais pavyzdžiais, kurių nėra daug,
- farmakokinetinių arba farmakodinaminių tyrimų naudojimą siekiant susieti veiksmingumą ir saugumą suaugusiųjų ar vyresnio amžiaus grupėje,
- galimybę paremti farmakokinetiką tam tikrose amžiaus grupėse panaudojant informaciją arba ekstrapoliuoti farmakokinetiką iš kitų populiacijų,
- amžiaus grupių, kuriose reikia atlikti išsamesnius tyrimus, aptarimą, pvz., dėl tikėtino didelio kinetinio kintamumo,
- populiacijos farmakokinetikos naudojimą,
- galimybę ekstrapoliuoti sąveikas, organų funkcijos pablogėjimą ir farmakogenetikos poveikį bei poreikį atlikti konkrečius tyrimus.

— Veiksmingumo ir saugumo tyrimai:

- poreikio atlikti konkrečius dozės nustatymo tyrimus aptarimą,
- aktualių siūlomų tyrimų klausimų, kaip antai kontrolės placebo ar aktyvios kontrolės taikymas, poveikio ribų tinkamumas pagal amžių, žymeklių pakaitalų naudojimas, alternatyvaus tyrimo plano ir analizės naudojimas, galimas trumpalaikio ir ilgalaikio saugumo ir galimų pavojų pagal amžiaus grupes tyrimų poreikis, aptarimą,;
- jei yra patvirtintas preparato, jau leidžiamo vartoti suaugusiųjų populiacijoje, ES rizikos valdymo planas, kuriant pediatriinių tyrimų planą reikėtų atsižvelgti į bet kokią vaikų populiacijai tinkamą rizikos mažinimo veiklą. Jei ES rizikos valdymo plane nurodyti farmakologinio budrumo tyrimai, susiję su vaikų populiacija, pediatriinių tyrimų plane taip pat reikėtų pateikti dalinę nuorodą į šiuos tyrimus.

Pediatriinių tyrimų plane visuomet reikėtų aptarti poreikį atlikti ilgalaikio saugumo tyrimus su vaikų populiacija. Jei manoma, kad tokie tyrimai būtini, duomenis reikėtų pateikti ir ES rizikos valdymo plane arba naujausiame jo variante, kurie pateikiami kartu su paraiška dėl leidimo prekiauti, bet iš esmės nebūtų sutarto pediatriinių tyrimų plano dalis.

Be to, reikėtų aptarti siūlomas vaikų populiacijos apsaugos preparato kūrimo etapu priemones, pavyzdžiui, ne tokių invazinių metodų taikymą, tam tikrų tyrimų duomenų ir saugumo stebėjimo lentelės naudojimą tam tikruose tyrimuose, ir su siūlomų tyrimų įvykdymu susijusias problemas (pvz., atranka arba kraujo mėginių kiekių palyginti su bendru kraujo kiekiu).

2.5.5. D.5 SU VAIKŲ POPULIACIJA SUSIJUSIO TOBULINIMO PRIEMONĖS

Reikėtų pažymėti, kad šis skyrius kartu su D.5 skyriumi ir E dalimi yra ypač svarbūs Pediatrijos komiteto nuomonei, o vėliau – ir Europos vaistų agentūros sprendimui dėl pediatriinių tyrimų plano.

2.5.5.1. D.5.1 Bendra visų planuojamų ir (arba) tebevykstančių ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų suvestinė lentelė

Nors pripažįstama, kad pediatriinių tyrimų plane pateiktas siūlomas priemonių įgyvendinimo laikas bus apskaičiuojamas apytikriai, ypač tų vaistinių preparatų, kurių kūrimas yra ankstyvame etape, reikėtų pažymėti, kad šis skyrius turi lemiamą įtaką Pediatrijos komiteto nuomonei, o vėliau – ir Europos vaistų agentūros sprendimui dėl pediatriinių tyrimų plano.

Reikėtų pateikti lentelę, kurioje būtų apžvelgtos visos planuojamos ir (arba) taikomos priemonės, susijusios su vaikų populiacija.

Šioje lentelėje reikėtų pateikti priemonių, įtrauktų į pediatriinių tyrimų planą, įgyvendinimo terminus. Ypatinę dėmesį reikėtų skirti pediatriinių tyrimų plano priemonių įgyvendinimo laikui, palyginti su patobulinimu, susijusiu su suaugusiais, kaip nurodyta, pavyzdžiui, ICH/CHMP E11 gairėse. Reikėtų nurodyti paraiškų dėl leidimų prekiauti, kurioms taikomi Pediatrijos reglamento 7, 8 ir 30 straipsniai, numanomą įgyvendinimo laiką, o pateikiant priemonių įgyvendinimo laiką pediatriinių tyrimų plane reikėtų pateikti nuorodas į šias paraiškas. Paraiškoje reikėtų pasiūlyti kiekvienos priemonės įgyvendinimo pradžios ir pabaigos terminus, įskaitant konkrečias datas. Paraiškoje reikėtų pasiūlyti pagrįstą laikotarpį nenumatytoms aplinkybėms, kad būtų galima baigti ir išanalizuoti tyrimus, kurie bus įtraukti į paraišką, ir parengti apie juos ataskaitą.

2.5.5.2. D.5.2 Kiekvieno planuojamo ir (arba) tebevykstančio tyrimo ir tobulinimo farmacinio požiūriu pakopų planas

Tyrimai, kurių planus čia reikėtų pateikti, labai priklauso nuo D.2 skyriuje nurodytos siūlomos strategijos, todėl toliau pateikiami pavyzdžiai nėra išsamūs.

Jei vaikams skirtas preparato pagrindas yra suaugusiesiems skirtas preparatas, kuriuo leidžiama prekiauti ir kurio sudėtyje yra tiesiog mažesnė veikliosios medžiagos koncentracija, arba vaikams skiriamas mažesnis preparato kiekis, pediatriinių tyrimų plane pateikiami farmacinio tobulinimo tyrimai gali būti minimalūs. Kitu atveju, jei strategijoje numatoma sukurti naują farmacinę formą (pvz., naują dozavimo formą ar naują vartojimo būdą), tuomet gali prireikti išsamesnių būtinų farmacinio tobulinimo tyrimų. Bet kokiu atveju teikiant paraišką dėl leidimo prekiauti būtų reikalingi visi farmacinio tobulinimo tyrimai proceso ir preparato vienodumui ir stabilumui patvirtinti. Sprendžiant, kokie tyrimai galėtų būti tinkami pagal D.2 skyriuje siūlomą strategiją, reikėtų pasižiūrėti Agentūros turimose su šia sritimi susijusiose gairėse.

Siūlomi ypatingą svarbą pediatriinių preparatų kūrimui turintys tyrimai gali būti tokie:

- suderinamumas ir stabilumas vartojant su atitinkamais maisto produktais ir gėrimais, ypač jei maistas vartojamas siekiant palengvinti dozavimo formos vartojimą,
- suderinamumas su vartojimo sistemomis, pvz., medicinos prietaisais,
- skonio maskavimas arba skonio priimtumas.

2.5.5.3. D.5.3 Kiekvieno planuojamo ir (arba) tebevykstančio ikiklinikinio tyrimo protokolo trumpa apžvalga arba planas

Siekiant tinkamai aprašyti tyrimą, reikėtų pateikti pakankamai informacijos išdėstant tai, kas svarbu, pavyzdžiui:

- tyrimo rūšis,
- tikslas (-ai),
- tyrimo sistemos arba rūšys,
- vartojimo būdas,
- dozavimo trukmė.

2.5.5.4. D.5.4 Kiekvieno planuojamo ir (arba) tebevykstančio klinikinio tyrimo ar bandymo protokolo trumpa apžvalga arba planas

Pateikiant toliau nurodytą informaciją reikėtų pateikti tiesiogiai su tyrimais susijusius duomenis, atitinkamai pagal preparato kūrimo etapą:

- tyrimo rūšis,
- tyrimo planas,
- kontrolės rūšis (kontrolė placebo arba aktyvi kontrolė taikant dozes, kurios bus vartojamos) ir pagrindimas,
- vieta (regionai),
- bandomi preparatai; dozavimo režimas, vartojimo būdas,
- tyrimo tikslas (-ai),
- tiriamųjų skaičius (V/M), jų amžius, tiriamųjų skaičius kiekvienoje ICH amžiaus grupėje ar kitose susijusiose amžiaus grupėse,
- gydymo trukmė, įskaitant stebėjimo po gydymo trukmę,
- pagrindiniai įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai,
- parametrai ar poveikio ribos (pirminės, antrinės),
- imties dydis (prireikus pateikiama išsamesnė arba mažiau išsami informacija),
- poveikio skaičiavimas: aprašyti planuojamą poveikio mastą,
- galimybės kilus problemoms dėl tiriamųjų atrankos, tarpinės analizės ir tyrimo nutraukimo taisyklės,
- statistiniai metodai (statistiniai metodai, taikomi lyginant pirminių rezultatų ir prareikus papildomų analizių grupes).

2.6. E dalis. Paraiškos dėl atidėjimų

Pagal Pediatrijos reglamento 20 straipsnio 1 dalį, pateikiant pediatriinių tyrimų planą, kartu galima pateikti prašymą dėl tame plane numatytų visų arba kai kurių priemonių vykdymo pradžios ar pabaigos atidėjimo.

Atsižvelgiant į D5.1 skyriuje nurodytus įgyvendinimo terminus, bet kuriame prašyme dėl priemonių įgyvendinimo pradžios ar pabaigos atidėjimo reikėtų aiškiai nurodyti, su kuria indikacija, vartojimo būdu ir farmacine forma yra susijęs atidėtas įgyvendinimo terminas. Teikiant prašymą dėl atidėjimo, paraiškoje reikėtų nurodyti amžiaus grupę, kuriai jis taikomas. Nurodant įgyvendinimo terminus, reikėtų nurodyti konkrečius mėnesius ir metus. Be to, terminus galima susieti su suaugusiais susijusiu patobulinimu.

Prašymai dėl atidėjimo turėtų būti grindžiami mokslinėmis ir techninėmis arba su visuomenės sveikata susijusiomis priežastimis, ir pagal Pediatrijos reglamentą jie turi būti patenkinami, jei:

- prieš pradėdant tyrimus su vaikų populiacija būtina atlikti tyrimus su suaugusiais,
- tyrimas su vaikų populiacija užtruks ilgiau nei su suaugusiais.

Atidėjimą galima pagrįsti kitomis mokslinėmis ir techninėmis priežastimis, kai manoma, kad būtini papildomi ikiklinikiniai duomenys arba kai dėl didelių su kokybe susijusių problemų šiuo metu negalima tobulinti atitinkamo (-ų) preparato (-ų).

2.7. F dalis. Priedai

Paraiškos prieduose reikėtų pateikti, jei yra, šiuos dokumentus:

- nuorodos (t. y. paskelbta literatūra),
- tyrėjo brošiūra,
- naujusias jau patvirtintas preparato, kuriuo leidžiama prekiauti, ES rizikos valdymo planas.

2.8. Patvirtinto pediatriinių tyrimų plano keitimas

Pediatriinių tyrimų planus reikėtų pateikti ankstyvame preparato kūrimo etape, iki atliekant tyrimus su vaikų populiacija, prareikus – iki pateikiant paraišką dėl leidimo prekiauti. Taip anksti pateikus pediatriinių tyrimų planą, anksti prasidės ir pareiškėjo ir Pediatrijos komiteto dialogas. Kadangi vaistinių preparatų kūrimas yra dinamiškas procesas, priklausantis nuo atliekamų tyrimų rezultatų, Pediatrijos reglamento 22 straipsnyje yra numatyta galimybė keisti patvirtintą planą, jei tai būtina (¹).

(¹) Pediatrijos reglamento 22 straipsnyje teigiama: „Jei priėmus sprendimą dėl pediatriinių tyrimų plano patvirtinimo pareiškėjas susiduria su sunkumais, dėl kurių plano įgyvendinti nebeįmanoma arba jis tampa netinkamas pareiškėjas gali kreiptis į Pediatrijos komitetą su pasiūlymu planą pakeisti arba remdamasis detaliais išdėstytais priežastimis paprašyti suteikti atidėjimą ar išimtį. (...)“

Pateikti paraišką su siūlomais pediatriinių tyrimų plano pakeitimais arba prašymą dėl atidėjimo ar išimties bus ypač svarbu, jei nauja informacija gali turėti įtakos vienos iš pagrindinių Europos vaistų agentūros sprendime dėl pediatriinių tyrimų plano aiškiai pabrėžtų priemonių pobūdžiui ar įgyvendinimo laikui.

Teikiant paraišką pakeisti pediatriinių tyrimų planą, paraiškos turinys turėtų sutapti su pirminio prašymo patvirtinti pediatriinių tyrimų planą struktūra, tik reikėtų užpildyti atitinkamus su pakeitimu susijusius skyrius. Paraiškoje reikėtų pateikti nuorodą į ankstesnį sprendimą dėl pediatriinių tyrimų plano.

3. 2 SKYRIUS. ATITIKTIES PATIKRINIMO ATLIKIMAS

Kompetentingos institucijos atlieka atitikties Pediatrijos reglamento 7 ir 8 straipsnių reikalavimams ir paraiškų dėl leidimų prekiauti pediatrijoje vartojamu vaistiniu preparatu (numatyta Pediatrijos reglamento 30 straipsnyje) atitikties patikrinimus. Šie atitikties patikrinimai apibūdinami Pediatrijos reglamento 23 ir 24 straipsniuose. 23 straipsnyje numatytas atitikties patikrinimo laikas, galimybė gauti Pediatrijos komiteto nuomonę dėl atitikties ir paaiškinta, kada ir kas gali prašyti nuomonės. Pagal 23 straipsnio 2 dalies antrą pastraipą valstybės narės atsizvelgia į Pediatrijos komiteto nuomonę. Galimybė iš naujo nagrinėti Pediatrijos komiteto nuomonę dėl atitikties 23 straipsnyje nenumatyta.

Atitiktį vienam standartui kompetentinga institucija tikrina taikydama dviejų pakopų procedūrą:

- pirmame etape pagal 23 straipsnį tikrinamas paraiškų nurodytų Pediatrijos reglamento 7, 8 ir 30 straipsniuose tinkamumas. Jei šios paraiškos neatitinka reikalavimų, paraiška bus laikoma netinkama,
- antrame etape pagal Pediatrijos reglamento 24 straipsnį atliekant galiojančios paraiškos mokslinį įvertinimą nustatytas neatitiktį reikalavimams, 28 straipsnio 3 dalyje nurodytas atitikties patvirtinimas neįrašomas į leidimą prekiauti, ir preparatas neatitinka kriterijų, pagal kuriuos skiriami Pediatrijos reglamento 36, 37, ir 38 straipsniuose numatyti atlygiai ir paskatos.

Vertinant atitiktį abiejose pirmiau minėtose pakopose bus siekiama nustatyti:

- ar pagal Pediatrijos reglamento 7 straipsnio 1 dalį pateikti dokumentai apima visus vaikų populiacijos pogrupius,
- dėl paraiškų, kurioms taikomas Pediatrijos reglamento 8 straipsnis, – ar pagal Pediatrijos reglamento 7 straipsnio 1 dalį pateikti dokumentai apima esamas ir naujas indikacijas, farmacines formas ir vartojimo būdus, ir
- dėl vaistinių preparatų su patvirtintu pediatriinių tyrimų planu – ar visos tame plane siūlomos priemonės (tyrimai, bandymai ir įgyvendinimo terminai) vaistinio preparato kokybei, saugumui ir veiksmingumui visiems susijusiems

vaikų populiacijos pogrupiams įvertinti, įskaitant priemones vaistinio preparato sudėčiai pakeisti taip, kad ji būtų priimtinesnė, ne tokia sudėtinga, saugesnė ar veiksmingesnė skirtingų vaikų populiacijos pogrupių požiūriu, įgyvendintos vadovaujantis sprendimu dėl pediatriinių tyrimų plano.

Kai su pediatrija susijusį preparato tobulinimą reikia nutraukti, pavyzdžiui, dėl saugumo, reikėtų pateikti prašymą pakeisti pediatriinių tyrimų planą arba suteikti išimtį. Bet kokių pediatriinių tyrimų plano pakeitimą reikėtų padaryti iki paraiškos dėl leidimo prekiauti pateikimo.

Jei vertinant duomenis, gautus pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą, nustatoma, kad tyrimai buvo atlikti nesilaikant sprendimo dėl pediatriinių tyrimų plano, atitiktis nebus patvirtinama ir Pediatrijos tyrimo 28 straipsnio 3 dalyje nurodytas atitikties patvirtinimas nebus įrašomas į leidimą prekiauti.

Atitiktį galima įvertinti tik gavus išsamias tyrimų ataskaitas. Siekiant palengvinti kompetentingų institucijų ir prireikus Pediatrijos komiteto darbą rengiant nuomonę dėl atitikties, pareiškėjai yra raginami kartu su paraiška pateikti atitikties ataskaitą. Jei pareiškėjas, prašantis leidimo prekiauti arba patvirtinti sąlygų keitimą pagal 23 straipsnio 2 dalies a punktą, Pediatrijos komiteto nuomonės paprašys iki paraiškos pateikimo, šios nuomonės kopija bus pridėdama prie paraiškos, kaip numatyta 23 straipsnio 2 dalies paskutinėje pastraipoje.

Dėl vaistinių preparatų, kuriems taikomi 7 ir 8 straipsniai, – atitikties ataskaitoje lentelės forma reikėtų nurodyti, kokia informacija apie kiekvieną vaikų populiacijos pogrupį bei paraiškas, kurioms taikomas Pediatrijos reglamento 8 straipsnis, ir kokia informacija apie kiekvieną esamą ir naują indikaciją, farmacines formas ir vartojimo būdus pateikiama Pediatrijos reglamento 7 straipsnio 1 dalyje nurodytuose dokumentuose. Reikėtų pateikti atskirą lentelę su informacija apie sprendimą dėl pediatriinių tyrimų plano, apie pareiškėjo, siekiančio gauti leidimą prekiauti arba sąlygų keitimo patvirtinimą, nuomonę dėl atitikties pagrindiniams elementams ir – kai ši informacija pateikiama kartu su paraiška dėl leidimo prekiauti – su kiekvieno pagrindinio pediatriinių tyrimų plano elemento dalinėmis nuorodomis į tam tikrą vietą atitinkamame tos paraiškos dėl leidimo prekiauti modulyje. Pediatriinių tyrimų plano keitimų atveju lentelėje pateikiama informacija turėtų būti pagrįsta naujausiu Agentūros sprendimu.

Reikėtų pažymėti, kad:

- atitinkama kompetentinga institucija arba agentūra atliks Europos vaistų agentūros sprendimo dėl pediatriinių tyrimų plano kiekvieno pagrindinio elemento išsamų patikrinimą, lygindama su faktiškai pateiktais duomenimis,
- kadangi sprendime dėl pediatriinių tyrimų plano bus pateikti būtini esminiai kiekvienos priemonės elementai, pareiškėjas, siekiantis gauti leidimą prekiauti arba sąlygų keitimo patvirtinimą, turės įvykdyti kiekvieno punkto reikalavimus,

- jei Europos vaistų agentūros sprendime dėl pediatriinių tyrimų plano priemonės išdėstytos vartojant tariamą kalbą, kaip antai žodžius „galėtų“ ar „tokios kaip“, tuomet atitiktį galima patvirtinti, net jei šios priemonės nebuvo taikomos taip, kaip siūlyta,
- Pediatrijos komitetui pagal Pediatrijos reglamento 23 straipsnį pateikus nuomonę dėl atitikties, priešastys, kodėl atitiktis patvirtinta arba nepatvirtinta, bus aiškiai išdėstytos nuomoneje.

Jei pediatriinių tyrimų plane nėra pateikta jokio tyrimo, baigto iki Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 įsigaliojimo, Pediatrijos reglamento 28 straipsnio 3 dalyje nurodytas atitikties patvirtinimas bus toks: „Šio preparato kūrimas atitiko visas patvirtinto pediatriinių tyrimų plano [numeris] priemonės. Taikant Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnio 3 dalį, visi patvirtinto pediatriinių tyrimų plano [numeris] tyrimai buvo baigti šiam reglamentui įsigaliojus“.

Jei pediatriinių tyrimų plane pateikti keli tyrimai buvo baigti iki Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 įsigaliojimo, Pediatrijos reglamento 28 straipsnio 3 dalyje nurodytas atitikties patvirtinimas bus toks: „Šio preparato kūrimas atitiko visas patvirtinto pediatriinių tyrimų plano [numeris] priemonės. Taikant Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 straipsnio 3 dalį, reikšmingi patvirtinto pediatriinių tyrimų plano tyrimai buvo baigti šiam reglamentui įsigaliojus“.

4. 3 SKYRIUS. TYRIMŲ, PRADĖTŲ IKI PEDIATRIJOS REGLAMENTO ĮSIGALIOJIMO IR BAIGTŲ JAM ĮSIGALIOJUS, REIKŠMINGUMO ĮVERTINIMO KRITERIJAI

4.1. Pagrindinė informacija

Tyrimus, kurie buvo pradėti iki Pediatrijos reglamento įsigaliojimo ⁽¹⁾ ir kuriais bus remiamasi suteikiant Pediatrijos reglamento 36, 37 ir 38 straipsniuose numatytus atlygius ir paskatas, reikia baigti tam reglamentui įsigaliojus ir reikia įvertinti jų reikšmingumą (Pediatrijos reglamento 45 straipsnio 3 dalis).

Pediatrijos reglamento 28 straipsnio 3 dalyje nurodytas atitikties patvirtinimas parodys, ar pediatriinių tyrimų plane pateikti tyrimai, pradėti iki reglamento įsigaliojimo ir baigti jam įsigaliojus, laikomi reikšmingais pagal Pediatrijos reglamento 45 straipsnio 3 dalį.

4.2. Vertinimo kriterijai

Paprastai tyrimų reikšmingumas nustatomas atsižvelgiant į gautų duomenų apie vaikų populiaciją svarbą klinikinio požiūriu, o ne į tyrimų skaičių. Išskirtiniais atvejais keli nereikšmingi tyrimai

gali būti laikomi reikšmingais, jei visi jų rezultatai, sudėti kartu, suteikia reikšmingos ir klinikinio požiūriu svarbios informacijos.

Kad reikšmingi tyrimai atitiktų kriterijus dėl 36, 37 ir 38 straipsniuose numatytų atlygių ir paskatų, juos reikia baigti Pediatrijos reglamentui įsigaliojus. Tyrimas bus laikomas baigtu, kai įvyks paskutinis paskutinio paciento vizitas, kaip numatyta naujausioje protokolo versijoje (pateiktoje kompetentingoms institucijoms), ir tai įvyks Pediatrijos reglamentui įsigaliojus. Tyrimai, pratęjami neapibrėžtam laikotarpiui, kai tai yra susiję su tyrimo dalyvavusių pacientų gydymo priežiūra, nebus laikomi besitęsiančiais reglamentui įsigaliojus, jei tai nebuvo numatyta atitinkamoms kompetentingoms institucijoms pateiktame protokole.

Agentūra arba kompetentingos institucijos kiekvienu atveju įvertins kiekvieno pediatriinių tyrimų plane siūlomo tyrimo reikšmingumą. Tačiau pavyzdžiai toliau pateikiami kaip gairės tyrimų reikšmingumui vertinti:

Paprastai reikšmingais bus laikomi šių rūšių tyrimai:

- (1) palyginamieji veiksmingumo tyrimai (atsitiktinės atrankos ir (arba) aktyviai ar placebo kontroliuojami);
- (2) tyrimai preparato dozei nustatyti;
- (3) numatomi klinikiniai saugumo tyrimai, jei manoma, kad dėl gautų rezultatų smarkiai padidės vaistinio preparato vartojimo vaikų populiacijoje saugumas (tai apima augimo ir vystymosi tyrimus);
- (4) tyrimai, skirti naujam pagal amžių tinkamam preparatui gauti, jei manoma, kad šis preparatas klinikinio požiūriu bus svarbus vaistinio preparato vartojimo vaikų populiacijoje saugumui ir veiksmingumui;
- (5) gerai pagrįsti farmakokinetiniai arba farmakodinaminiai tyrimai (angl. *PK/PD studies*), jei manoma, kad jie suteiks reikšmingų duomenų, dėl kurių nereikėtų atlikti klinikinio veiksmingumo tyrimų ir todėl neberekėtų vaikų įtraukti į didesnę tyrimą.

Kad būtų laikomi reikšmingais, tyrimai paprastai turėtų apimti visus vaikų populiacijos pogrupius, kuriuose nustatyta tam tikra sveikatos būklė ir kur turima nepakankamai duomenų, nebent tam tyrimui buvo suteikta išimtis. Tačiau pavieniais atvejais tyrimai, atliekami su vienu vaikų populiacijos pogrupiu, gali būti laikomi reikšmingais, jei jie yra pakankamai išsamūs arba jei tais tyrimais padarytas svarbus įnašas į vaikų gydymą, arba jei jie atliekami pogrupyje, kurį ypač sudėtinga tirti, pavyzdžiui, naujagimius. Esant pakankamai duomenų apie vieną ar kelis vaikų populiacijos pogrupius, tyrimų kartojimo reikėtų vengti, todėl nebūtini tyrimai nebus laikomi reikšmingais.

⁽¹⁾ 2007 m. sausio 26 d.