

II

(Sporočila)

SPOROČILA INSTITUCIJ IN ORGANOV EVROPSKE UNIJE

KOMISIJA

Sporočilo Komisije – Smernica o obliki in vsebini vlog za soglasje ali spremembo načrta pediatričnih raziskav in prošelj za opustitve ali odloge ter preverjanju skladnosti in merilih za ocenjevanje pomembnih študij

(2008/C 243/01)

1. UVOD

Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta o zdravilih za pediatrično uporabo in spremembah Uredbe (EGS) št. 1768/92, Direktive 2001/20/ES, Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 ⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu „uredba o pediatričnih zdravilih“) je začela veljati 26. januarja 2007. Namen uredbe o pediatričnih zdravilih je pospešiti razvoj in dostopnost zdravil za uporabo pri pediatrični populaciji, zagotoviti, da so zdravila za zdravljenje pediatrične populacije predmet visoko kakovostnih raziskav in da so primerno odobrena za uporabo pri pediatrični populaciji, ter izboljšati razpoložljive informacije o uporabi zdravil pri različnih pediatričnih populacijah. Te cilje je treba doseči tako, da pediatrična populacija ni izpostavljena nepotrebnim kliničnim preskušanjem, in brez zamujanja pri odobritvah zdravil za populacije drugih starosti.

Za izpolnitev teh ciljev so v uredbi o pediatričnih zdravilih določene številne zahteve za farmacevtsko industrijo, ki jih mora ta izpolnjevati pri razvoju zdravila, in nagrade zanjo, če popolnoma izpolnjuje zahteve za študije pri otrocih. Z uredbo o pediatričnih zdravilih se uvaja nova vrsta dovoljenja za promet, tj. dovoljenje za promet za pediatrično uporabo (PUMA), kot spodbuda za razvoj zdravil za otroke brez patenta. Oblikuje se tudi okvir za upravljanje izvajanja uredbe o pediatričnih zdravilih, vključno z Odborom za pediatrijo pri Evropski agenciji za zdravila (v nadaljnjem besedilu „Agencija“).

V skladu s členom 10 Uredbe o pediatričnih zdravilih so v tej smernici navedena podrobna pravila glede oblike in vsebine vlog za soglasje ali spremembo načrta pediatričnih raziskav ter

prošelj za opustitve in odloge. V smernici so določena tudi pravila za preverjanje skladnosti iz člena 23 in člena 28(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih ⁽²⁾. V skladu s členom 45(4) Uredbe o pediatričnih zdravilih pa so v smernici zagotovljena merila za ocenjevanje pomembnosti študij, ki so se začele izvajati, preden je uredba o pediatričnih zdravilih začela veljati, in so se dokončale po tem, ko je začela veljati ⁽³⁾.

Opredelitve, pomembne za to smernico, so navedene v Direktivi 2001/83/ES, Direktivi 2001/20/ES, Uredbi (ES) št. 141/2000 in v uredbi o pediatričnih zdravilih. Poleg tega se v tej smernici uporabljajo naslednji izrazi in opredelitve.

- (a) **Bolezensko stanje:** vsa odstopanja od običajne zgradbe ali funkcije telesa, ki se kažejo z značilnim nizom znakov in simptomov (navadno priznana razpoznavna bolezen ali sindrom).
- (b) **Indikacija načrta pediatrične raziskave:** predlagane indikacije pri pediatrični populaciji za namen načrta pediatričnih raziskav in ob predložitvi načrta pediatričnih raziskav. Natančno mora določati, ali je zdravilo namenjeno za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje bolezenskega stanja.

⁽²⁾ V členu 10 Uredbe o pediatričnih zdravilih je navedeno: „Komisija v posvetovanju z državami članicami, Agencijo in drugimi zainteresiranimi stranmi, določi podrobna pravila glede oblike in vsebine, ki se jih mora upoštevati v prošnjah za soglasje ali spremembo načrta pediatričnih raziskav ter v prošnjah za opustitve ali odloge, da bi se lahko štele za popolne, ter glede preverjanja skladnosti iz členov 23 in 28(3)“.

⁽³⁾ V členu 45(4) Uredbe o pediatričnih zdravilih je navedeno: „V posvetovanju z agencijo Komisija pripravi smernice za določitev ocenjevalnih meril za pomen študij za namene uporabe odstavka 3“.

⁽¹⁾ ULL L 378, 27.12.2006, str. 1.

- (c) **Predlagana terapevtska indikacija:** terapevtska indikacija pri odraslih in/ali pediatričnih populacijah, kot je predlagana v načrtu pediatričnih raziskav ob predložitvi načrta pediatričnih raziskav.
- (d) **Odobrena terapevtska indikacija:** terapevtska indikacija pri odraslih in/ali pediatričnih populacijah, ki je vključena v dovoljenje za promet. Je rezultat ocene podatkov o kakovosti, varnosti in učinkovitosti, predloženih z vlogo za dovoljenje za promet.
- (e) **Ukrepi:** pojem, kot je uporabljen v členu 15(2) Uredbe o pediatričnih zdravilih, vključuje študije, preskušanja, podatke in farmacevtski razvoj, predlagane za pridobivanje novih znanstvenih informacij in namenjene za zagotovitev, da se pridobijo potrebni podatki za ugotavljanje bolezenskih stanj, za katera se lahko zdravilo odobri za zdravljenje pediatrične populacije, vključno z razvojem starosti primerne formulacije pri vseh delih pediatrične populacije, ki jo prizadene to stanje, kot je natančno določeno v načrtu pediatričnih raziskav.

2. ODDELEK 1: OBLIKA IN VSEBINA VLOG ZA SOGLASJE ALI SPREMEMBO NAČRTA PEDIATRIČNIH RAZISKAV IN PROŠENJ ZA OPUSTITVE IN ODLOGE

2.1 Splošna načela in oblika

Količina razpoložljivih informacij, ki se lahko navedejo v vlogah za soglasje ali spremembo načrta pediatričnih raziskav ter prošnjah za opustitve in odloge, se zelo razlikuje glede na to, ali je zdravilo v zgodnji fazi kliničnega razvoja ali pa že ima dovoljenje za promet ter se raziskuje za nova ali razširjena področja uporabe. Ker je treba za vloge za načrte pediatričnih raziskav, opustitve in odloge uporabiti isti obrazec ne glede na stopnjo razvoja izdelka, v nekaterih rubrikah vloge ne bo vedno mogoče zagotoviti celovitih informacij. V tem primeru je treba v ustrezni rubriki navesti, da podatkov ali informacij ni. Če so na voljo, pa je treba v vlogo vključiti vse informacije, pomembne za oceno načrta pediatričnih raziskav, in prošnje za odloge ali opustitve, ne glede na to, ali so ugodne za izdelek ali ne. Te informacije vključujejo podrobnosti o vseh nepopolnih ali prekinjenih farmakološko-toksikoloških preskusih ali kliničnih študijah ali preskušanjih, povezanih z zdravilom, in/ali dokončanih preskušanjih v zvezi z indikacijami, ki niso vključene v vlogo.

Za vlogo za soglasje k načrtu pediatričnih raziskav, opustitev, odlog ali kombinacijo tega je treba uporabiti isti obrazec. Predstavljeni so različni deli vloge za izpolnitev različnih vrst prošenj:

- del A: Administrativni podatki in podatki o izdelku,
- del B: Celoten razvoj zdravila, vključno z informacijami o bolezenskih stanjih,
- del C: Vloge za opustitve za določene izdelke,
- del D: Načrt pediatričnih raziskav,

- del E: Vloge za odloge,
- del F: Priloge.

Ker se uporablja isti obrazec za vlogo, se nekatere rubrike vloge ne bodo uporabljale za določene vrste vlog.

V eni sami vlogi je treba zajeti vse dele pediatrične populacije, kakor je zahtevano v členu 7(2) Uredbe o pediatričnih zdravilih, ali z opustitvijo ali z načrtom pediatričnih raziskav (z odlogom ali brez njega). V vlogah za izdelke, ki spadajo na področje uporabe člena 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, je treba zajeti obstoječe in nove indikacije, farmacevtske oblike in načine dajanja zdravila. V tem primeru je treba v vlogo vključiti en celovit načrt pediatričnih raziskav. Podobno je treba v vlogo, če je namenjena za več indikacij hkrati, vključiti samo en celovit načrt pediatričnih raziskav.

Pediatrična populacija je opredeljena v členu 2 Uredbe o pediatričnih zdravilih kot „del populacije od rojstva do dopolnjene starosti 18 let“. To pomeni do 18. leta, a ne vključno z njim. Pediatrična populacija obsega več delov, ki so opredeljeni na primer v mednarodnih smernicah ⁽¹⁾: nedonošenčke in novorojenčke, stare od 0 do 27 dni, dojenčke, stare od 1 do 23 mesecev, otroke, stare od 2 do 11 let, in mladostnike, stare od 12 do 18 let. Če je uporaba drugačnih delov primernejša, se to lahko dovoli, vendar je treba izbiro delov pojasniti in utemeljiti.

Pri pripravljanju načrtov pediatričnih raziskav za dovoljenja za promet za pediatrično uporabo je priporočljivo upoštevati, ali morda obstajajo terapevtske potrebe po zdravilu v vseh delih pediatrične populacije.

Za olajšanje praktične predložitve vlog je Agencija objavila spletne obrazce, katerih strukture so skladne s strukturo te smernice (na voljo na spletni strani: <http://www.emea.europa.eu/hums/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2 Del A: Administrativne informacije in informacije o izdelku

V zgodnji fazi razvoja izdelka morda ni mogoče zagotoviti celovitih odgovorov v vseh rubrikah dela A vloge. Vse rubrike dela A je vseeno treba izpolniti, kadar pa informacije niso na voljo, je treba to navesti.

2.2.1 A.1: Ime ali naziv podjetja ter naslov vlagatelja in kontaktne osebe

Navesti je treba ime in naslov vlagatelja vloge za načrt pediatričnih raziskav, opustitev ali odlog. Vlagatelj je lahko vsaka pravna ali fizična oseba ali družba s sedežem v Evropskem gospodarskem prostoru (EGP). Navesti je treba osebo, pooblaščenca za komuniciranje z Agencijo v imenu vlagatelja med postopkom in po sklepu Agencije, če ni ista kot vlagatelj.

⁽¹⁾ Smernica E11 Mednarodne konference o harmonizaciji (ICH) je na voljo na spletni strani www.ich.org

Ker bodo sklepi Agencije objavljeni, je priporočljivo, da vlagatelj navede kontaktno točko (telefon/telefaks/elektronski naslov) za vprašanja zainteresiranih strani, ki jih bo Agencija nato objavila skupaj s sklepi.

Navesti je treba, ali je vlagatelj na podlagi Uredbe Komisije (ES) št. 2049/2005 ⁽¹⁾ mikro, malo ali srednje podjetje.

2.2.2 A.2: Ime zdravilne učinkovine

Zdravilno učinkovino je treba navesti z njenim priporočenim mednarodnim nelastniškim imenom (INN), ki pa ga spremlja po potrebi navedba soli ali hidratne oblike. Če „priporočeno“ INN še ni na voljo, je treba navesti „predlagano“ INN. Če INN ne obstaja, je treba uporabiti ime iz Evropske farmakopeje, če pa snovi v Evropski farmakopeji ni, običajno splošno ime. Če splošnega imena ni, je treba navesti natančno znanstveno poimenovanje. Snovi, ki nimajo natančnega znanstvenega poimenovanja, je treba opisati z navedbo, kako in iz česa so bile pripravljene, opis pa po potrebi dopolniti z vsemi pomembnimi podrobnostmi. Številke družbe ali laboratorijske oznake ni mogoče uporabiti kot edinega identifikatorja zdravilne učinkovine.

Glede na časovni okvir za predložitev vlog se lahko navedejo samo predhodna imena zdravilne učinkovine. V tem primeru in če se vloga znova predloži (npr. zaradi spremembe načrta pediatričnih raziskav), je priporočljivo v dokumentu navesti vse poznejše spremembe imena.

2.2.3 A.3: Vrsta izdelka

Natančno je treba opredeliti vrsto izdelka, za katero se predloži vloga (npr. kemijska molekula, biološki izdelek, cepivo, izdelek za gensko zdravljenje, zdravilo za somatsko celično zdravljenje itd.). Poleg tega je treba, kadar je možno, natančno opredeliti farmakološki cilj in mehanizem delovanja. Kadar je zdravilo uvrščeno v farmakološko-terapevtsko skupino in ima anatomsko terapevtsko kemijsko (ATC) oznako, ju je treba vključiti v vlogo. Za izdelke, ki še niso odobreni v Skupnosti, ali za odobrene izdelke, za katere je predlagana nova indikacija, je treba navesti bolezenska stanja pri odraslih ali otrocih, ki naj bi jih zdravilo diagnosticiralo, preprečevalo ali zdravilo, kot je predvideno ob predložitvi vloge, v skladu z dogovorjenim sistemom razvrščanja, kot je mednarodna klasifikacija bolezni Svetovne zdravstvene organizacije (MKB-10).

2.2.4 A.4: Podrobnosti o zdravilu

Katere informacije je treba navesti, je odvisno od tega, ali se vloga nanaša na:

1. člen 7 Uredbe o pediatričnih zdravilih, tj. zdravilo, ki še ni odobreno v Skupnosti (EGP);

⁽¹⁾ ULL 329, 16.12.2005, str. 4.

2. člen 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, tj. zdravilo, odobreno v Skupnosti (EGP) in zaščiteno z dodatnim varstvenim certifikatom ali patentom, ki omogoča podelitev dodatnega varstvenega certifikata, ali

3. člen 30 Uredbe o pediatričnih zdravilih, tj. izdelek, ki se razvija, da bi se zanj pridobilo dovoljenje za promet za pediatrično uporabo.

Za zdravila, ki spadajo na področje uporabe člena 7 ali 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, je treba navesti informacije o vseh različnih formulacijah v razvoju ne glede na prihodnjo uporabo pri pediatrični populaciji. Poleg tega je treba za vloge za izdelke, ki spadajo na področje uporabe člena 8, v rubriki A6 navesti informacije o odobrenih jakostih in farmacevtskih oblikah/načinih dajanja. Za izdelke, ki se razvijajo, da bi se zanje pridobila dovoljenja za promet za pediatrično uporabo, je treba navesti informacije o predlaganih jakostih, farmacevtskih oblikah in načinih dajanja.

2.2.5 A.5: Predpisane informacije o kliničnih preskušanjih v zvezi z bolezenskim stanjem in razvojem pri pediatrični populaciji

V tej rubriki je treba v tabeli navesti predpisane informacije o kliničnih preskušanjih v zvezi z bolezenskim stanjem in razvojem pri pediatrični populaciji. Za klinična preskušanja, izvedena v EGP, se oblikuje tabela kliničnih preskušanj, pomembnih za bolezensko stanje pri otrocih, za bolezensko stanje pri odraslih pa, če je to pomembno za razvoj pri pediatrični populaciji. Za klinična preskušanja, izvedena zunaj EGP, se oblikuje tabela kliničnih preskušanj, ki so bila opravljena samo pri otrocih in so pomembna za bolezensko stanje.

Navedene informacije morajo ne glede na to, ali se nanašajo na študije, izvedene v EGP ali zunaj EGP, vključevati izjavo, ali so bila vsa klinična preskušanja izvedena v skladu z dobro klinično prakso (DKP).

2.2.6 A.6: Status dovoljenja za promet z zdravilom

V tabeli je treba navesti informacije o statusu dovoljenja za promet z zdravilom.

Za zdravila, ki še niso odobrena in za katera zato veljajo zahteve iz člena 7 Uredbe o pediatričnih zdravilih, je treba navesti status dovoljenja za promet zunaj EGP.

Za zdravila na trgu, zaščitena z dodatnim varstvenim certifikatom ali patentom, ki omogoča podelitev dodatnega varstvenega certifikata in zato spadajo na področje uporabe člena 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, je treba navesti status dovoljenja za promet v EGP, glede statusa dovoljenja zunaj EGP pa je treba vključiti samo informacije o dovoljenjih, ki se nanašajo na otroke.

Za izdelke, ki se razvijajo, da bi se zanje pridobila dovoljenja za promet za pediatrično uporabo, je treba navesti informacije o zdravilih, ki so bila odobrena v EGP in vsebujejo enako zdravilno učinkovino.

Navesti je treba podrobnosti o vseh predpisanih ukrepih za omejitev uporabe zdravila zunaj EGP zaradi varnostnih razlogov. Ti ukrepi vključujejo vse umike zdravil, omejitve indikacij ali nove kontraindikacije zdravila.

2.2.7 A.7: Nasvet katerega koli regulativnega organa, ki je pomemben za razvoj pri pediatrični populaciji

Odboru za pediatrijo je treba predložiti vse sklepe, mnenja ali nasvete (vključno z znanstvenimi nasveti) pristojnih organov, tudi iz tretjih držav, o razvoju zdravila za pediatrično uporabo. To mora vključevati vse pisne prošnje za pediatrične informacije, ki jih izda regulativni organ. Kopije vseh zadevnih dokumentov je treba vključiti v del A.10 vloge.

2.2.8 A.8: Status zdravila sirote v EGP

Jasno mora biti, ali je bilo zdravilo s sklepom Evropske komisije določeno kot zdravilo sirota. Za zdravila, določena kot zdravila sirote, je treba navesti številko iz registra zdravil sirot Skupnosti. Če se za zdravilo poskuša pridobiti določitev za zdravilo siroto, je treba to navesti, za nerešene vloge pa je treba navesti številko postopka pri Agenciji za določitev zdravila sirote.

2.2.9 A.9: Načrtovana vloga za dovoljenje za promet/razširitev indikacij/spremembo

Načrtovani datum predložitve vloge za dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja, je treba navesti skupaj z navedbo, ali se lahko vloga pričakuje prek centralizirane poti ali vzajemnega priznavanja/decentralizirane poti. Za zdravila, ki še niso odobrena in za katera zato veljajo zahteve iz člena 7 Uredbe o pediatriji, je treba navesti datum dokončanja študij farmakokinetike.

2.2.10 A.10: Priložena dokumentacija, če je primerno

V tej rubriki je treba priložiti naslednje dokumente, če so na voljo:

- pooblastilo za osebo, pooblaščenega za komuniciranje v imenu vlagatelja,
- kopije vseh znanstvenih nasvetov Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) Agencije,
- kopije vseh znanstvenih nasvetov pristojnih nacionalnih organov v EGP,
- kopijo pisne prošnje Urada za živila in zdravila (FDA) Združenih držav Amerike in/ali kopije vseh nasvetov/mnenj/

sklepov o pediatričnih informacijah, ki jih poda regulativna agencija zunaj EGP,

- kopije vseh sklepov Komisije o določitvi zdravila kot zdravila sirote,
- kopije vseh prejšnjih sklepov Agencije o načrtih pediatričnih raziskav ali negativnega mnenja Odbora za pediatrijo o teh načrtih,
- kopijo reprezentativnega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki je bilo nedavno odobreno v EGP.

2.2.11 A.11: Tabela s prevodi sklepov Agencije

Če se sklep Agencije zahteva v drugem uradnem jeziku EU in ne v angleščini, je treba ime zdravilne učinkovine, bolezensko stanje, farmacevtsko obliko in način dajanja zdravila navesti v navedenem jeziku.

2.3 Del B: Celoten razvoj zdravila, vključno z informacijami o bolezenskih stanjih

Za zdravila, ki se razvijajo za uporabe, za katere bodo veljale zahteve iz členov 7 in 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, je treba v delu B za vsako indikacijo in vsak del pediatrične populacije navesti, kako bodo izpolnjene zahteve iz členov 7 in 8. Ta del mora vključevati tudi podrobnosti o boleznih/stanjih pri pediatrični populaciji, vključno z njihovo podobnostjo med odraslo in pediatrično populacijo, ter pri različnih delih pediatrične populacije, kot so razširjenost, pojavnost, diagnostične metode in metode zdravljenja ter alternativna zdravljenja.

Kadar se zdravilo razvija, da se bo uporabljalo samo pri otrocih, nekatere informacije, zahtevane v delu B, morda niso na voljo, kar je treba jasno navesti.

2.3.1 B.1: Razprava o podobnostih in razlikah v bolezni/stanju med populacijami

Za vsako bolezen ali stanje, za katero že obstaja odobrena indikacija, in za vsako bolezen ali stanje, na katero se nanaša novi razvoj (tj. za novo zdravilo ali nove indikacije za odobrena zdravila), je treba v vlogi navesti, ali se pojavlja pri pediatrični populaciji. Bolezni ali stanja je treba opisati, da je mogoče obravnnavati vse mogoče razlike ali podobnosti:

- med odraslo in pediatrično populacijo,
- med različnimi deli pediatrične populacije.

Poudariti je treba resnost bolezni, vzroke, epidemiologijo, klinične znake in prognozo ter patofiziologijo pri delih pediatrične populacije. To lahko temelji na objavljenih bibliografskih virih ali strokovnih knjigah.

Navesti je treba informacije o najzgodnejši starosti, ko nastopijo bolezni/stanja, ali zadevni starostni razpon, in če je mogoče, pojavnost in/ali razširjenost v Skupnosti, zlasti če je vloga namenjena za opustitev za določen izdelek, ki zajema določene dele pediatrične populacije. Te informacije lahko temeljijo na objavljenih bibliografskih virih, če so na voljo.

Na kratko je treba opisati farmakološke lastnosti in mehanizem delovanja. Opisati je treba vse predvidene razlike in podobnosti v profilu varnosti in učinkovitosti (znanem ali pričakovanem) izdelka ter se pri tem osredotočiti na primerjavo:

- med odraslo in pediatrično populacijo,
- med različnimi deli pediatrične populacije.

2.3.2 B.2: *Sedanje metode diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja pri pediatričnih populacijah*

Za vsako bolezen ali stanje, za katero že obstajajo odobrene metode diagnosticiranja, preprečevanja in zdravljenja, in za vsako bolezen ali stanje, na katero se nanaša novi razvoj (tj. za novo zdravilo ali nove indikacije za odobrena zdravila), je treba opredeliti metode diagnosticiranja, preprečevanja in zdravljenja, ki so na voljo v Skupnosti, ter se pri tem sklicevati na znanstveno in medicinsko literaturo ali druge ustrezne informacije. Vključiti je treba tudi neodobrene metode zdravljenja, če pomenijo standardno oskrbo, na primer če so navedene v mednarodno priznanih smernicah za zdravljenje. Zaradi lažjega sklicevanja je treba to predstaviti v tabeli.

Od opredeljenih razpoložljivih zdravljenj v primeru odobrenih zdravil morajo biti na seznamu, če so informacije na voljo, navedena zdravljenja, ki so jih odobrili nacionalni organi v vsaj eni državi članici, in zdravljenja, ki so bila odobrena na podlagi centraliziranega postopka v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004. To se lahko predstavi v tabeli. Da bi imel Odbor za pediatrijo čim večji pregled nad sedanjimi metodami diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja bolezenskega stanja, je treba navesti druge metode diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja zadevne bolezni ali stanja, kot so kirurški posegi, radiološke tehnike, prehrana in fizikalna sredstva, ki se uporabljajo v Skupnosti. Pri tem je treba za medicinske pripomočke navesti izmišljena imena in odobrene uporabe. Pri medicinskih pripomočkih, ki spadajo na področje uporabe Direktive 93/42/EGS, morajo biti na seznamu navedeni vsi pripomočki, ki so bili dani v promet v skladu s to direktivo, pri aktivnih pripomočkih za vsaditev, ki spadajo na področje uporabe Direktive 90/385/EGS, pa tisti, ki so bili dani v promet ali uporabo v skladu s to direktivo.

Če so bile metode diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja zadevnega bolezenskega stanja vključene na seznam terapevtskih potreb, sestavljen v skladu s členom 43 Uredbe o pediatričnih zdravilih, potem je treba te informacije poudariti.

2.3.3 B.3: *Pomembna terapevtska korist in/ali izpolnjevanje terapevtskih potreb*

Na podlagi člena 6(2) ⁽¹⁾, člena 11(1)(c) ⁽²⁾ in člena 17(1) ⁽³⁾ Uredbe o pediatričnih zdravilih bo Odbor za pediatrijo ocenila, ali lahko uporaba zdravila kot odobrenega izdelka ali pri izvedbi kliničnih preskušanj pri otrocih prinese pomembno terapevtsko korist otrokom in/ali izpolni terapevtsko potrebo pri otrocih, ta ocena pa bo odločilna pri določanju, ali načrt pediatričnih raziskav dobi pozitivno mnenje ali se opustitev odobri.

Da lahko Odbor za pediatrijo opravi to oceno, je treba v vlogo vključiti primerjavo zdravila, ki je predmet vloge, s sedanjimi metodami diagnosticiranja, preprečevanja ali zdravljenja bolezni/stanj, ki so predmet predvidenih indikacij pri otrocih in so navedene v rubriki B.2.

Pri preučevanju pomembne terapevtske koristi bo Odbor za pediatrijo upošteval naravo bolezenskega stanja, ki se bo zdravilo (diagnosticiralo ali preprečevalo), in vse razpoložljive podatke o zadevnem zdravilu.

Na podlagi tega lahko pomembna terapevtska korist temelji na eni ali več naslednjih točkah:

- (a) utemeljeno pričakovani varnosti in učinkovitosti zdravila, ki je že v prometu, ali novega zdravila za zdravljenje bolezenskega stanja pri otrocih, kadar na trgu ni nobenega odobrenega pediatričnega zdravila;
- (b) pričakovani izboljšani učinkovitosti pri pediatrični populaciji v primerjavi s sedanjimi standardi zdravljenja, diagnosticiranja ali preprečevanja zadevnega bolezenskega stanja;
- (c) pričakovanem izboljšanju varnosti v zvezi s škodljivimi učinki ali mogočimi napakami pri dajanju zdravil pri pediatrični populaciji v primerjavi s sedanjimi standardi zdravljenja, diagnosticiranja ali preprečevanja zadevnega bolezenskega stanja;
- (d) izboljšanjem sistema odmerjanja ali načinu dajanja zdravila (število odmerkov na dan, oralno dajanje zdravila v primerjavi z intravenoznim, krajši čas zdravljenja), ki izboljša varnost, učinkovitost ali upoštevanje navodil;
- (e) razpoložljivosti nove klinično ustrezne in starosti primerne formulacije;

⁽¹⁾ V členu 6(2) Uredbe o pediatričnih zdravilih je navedeno, da „Odbor za pediatrijo pri opravljanju svojih nalog preuči, ali lahko predlagane študije prinesejo pomembno terapevtsko korist in/ali zadovoljijo terapevtske potrebe pediatrične populacije“.

⁽²⁾ V členu 11(1)(c) je naveden razlog za odobritev opustitve, tj. da „določeno zdravilo v okviru obstoječih zdravljenj ne predstavlja posebne terapevtske koristi za pediatrične bolnike“.

⁽³⁾ V členu 17(1) je navedeno, da je v mnenju o načrtu pediatričnih raziskav opredeljeno, „... ali pričakovane terapevtske koristi upravičujejo predlagane študije“.

- (f) razpoložljivosti klinično ustreznega in novega terapevtskega znanja o uporabi zdravila pri pediatrični populaciji, ki izboljša učinkovitost ali varnost zdravila pri pediatrični populaciji;
- (g) drugačnem mehanizmu delovanja z mogočo koristjo za pediatrične populacije v smislu izboljšane učinkovitosti ali varnosti;
- (h) sedanja zdravljenja niso zadovoljiva in so potrebne alternativne metode z izboljšanim pričakovanim razmerjem med koristjo in tveganjem;
- (i) pričakovanem izboljšanju kakovosti življenja otroka.

Ker izkušenj z uporabo zdravila pri pediatrični populaciji morda ni ali so zelo omejene na zgodnjo stopnjo razvoja zdravila, lahko pomembna terapevtska korist temelji tudi na dobro utemeljenih in verodostojnih predpostavkah. Da lahko Odbor za pediatrijo opravi oceno, je treba v vlogi te predpostavke preučiti na podlagi utemeljenih argumentov in ustrezne literature. Če pomembne terapevtske koristi ni mogoče utemeljiti na zgodnji stopnji razvoja zdravila, bo Odbor za pediatrijo preučil možnost opustitve ali odloga.

Če je terapevtska potreba navedena na seznamu terapevtskih potreb, ki ga sestavi Odbor za pediatrijo v skladu s členom 43 Uredbe o pediatričnih zdravilih, je treba v vlogi navesti sklicevanje na ta seznam⁽¹⁾. Kadar vlagatelj meni, da bo predlagani razvoj pri pediatrični populaciji izpolnil terapevtsko potrebo, in če ta potreba še ni navedena na seznamu, ki ga pripravi Odbor za pediatrijo, mora navesti dovolj informacij za pojasnitev te predpostavke.

2.4 Del C: Vloge za opustitve za določene izdelke

Opustitev se lahko izda za samo en ali več določenih delov pediatrične populacije, za samo eno ali več določenih terapevtskih indikacij ali za kombinacijo obeh (člen 11(2) Uredbe o pediatričnih zdravilih). V prošnjah za opustitve za določene izdelke je treba jasno opredeliti njihovo področje uporabe v smislu dela pediatrične populacije in pediatrične indikacije.

Ker se lahko opustitve nato uporabijo ali za delno ali popolno izpolnitev zahtev iz drugega pododstavka člena 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, je treba natančno opredeliti način dajanja zdravila in farmacevtsko obliko.

2.4.1 C.1: Opustitev za skupino zdravil

Opustitev za določen izdelek ni potrebna za izpolnitev zahtev iz členov 7 in 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, če sta terapevtska

⁽¹⁾ V členu 43 Uredbe o pediatričnih zdravilih je navedeno, da bo Agencija objavila seznam najpozneje do 26. januarja 2010.

indikacija in del pediatrične populacije že zajeta v opustitvi za skupino⁽²⁾. Kadar so zahteve iz členov 7 in 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih delno zajete v opustitvi za skupino, vendar je za izpolnitev zahtev potrebna opustitev za določen izdelek, se je treba pri opredeljevanju področja uporabe opustitve za določen izdelek sklicevati na opustitve za skupine.

Priporočljivo je, da družbe obvestijo Odbor za pediatrijo, ko so na voljo nove informacije, ki kažejo, da je treba opustitev za skupino ali določen izdelek pregledati v skladu s členom 14(2) Uredbe o pediatričnih zdravilih.

2.4.2 C.2: Razlogi za opustitev za določen izdelek

Razlogi za opustitev so opredeljeni v členu 11 Uredbe o pediatričnih zdravilih.

2.4.2.1 C.2.1: Določeno zdravilo ali skupina zdravil verjetno ni učinkovita ali varna za del ali za celotno pediatrično populacijo

V členu 11(1)(a) Uredbe o pediatričnih zdravilih je določen poseben razlog za odobritev opustitve, tj. da „določeno zdravilo ali skupina zdravil verjetno ni učinkovita ali varna za del ali za celotno pediatrično populacijo“. Na podlagi tega lahko prošnja za opustitev temelji na dokazani premajhni učinkovitosti pri pediatričnih populacijah. V vlogi je treba upoštevati resnost stanja/bolezni in razpoložljivost drugih metod za različne dele pediatrične populacije, kot je navedeno v delu B. Predložiti je treba vse razpoložljive dokaze (navzkrižno sklicevanje na informacije v delu B), ki opisujejo premajhno učinkovitost pri celotni pediatrični populaciji ali njenih delih. Utemeljitev mora temeljiti na učinkih, ugotovljenih v nekliničnih modelih, študijah in preskušanjih, če so na voljo.

Utemeljitev opustitve na podlagi dokaza, da izdelek ni varen, se lahko razlikuje glede na sedanje izkušnje z izdelkom, saj se celoten opis varnostnega profila zdravila navadno pridobi šele, ko je bil izdelek dan v promet. Utemeljitev opustitve na tej podlagi lahko vključuje farmakološke lastnosti izdelka ali skupine izdelka, rezultate nekliničnih študij, ključnih preskušanj ali podatke po dajanju na trg. Vlagatelj mora natančno navesti, ali je poznan kak poseben varnostni vidik oziroma obstaja sum glede njega.

Na zgodnji stopnji razvoja ne bo navedba, da katerih koli razpoložljivih podatkov o varnosti ali učinkovitosti pri pediatrični populaciji ni, sprejeta kot edina utemeljitev opustitve.

⁽²⁾ Opustitve za skupine bodo objavljene na spletni strani Agencije v skladu s členom 12 in členom 25(7) Uredbe o pediatričnih zdravilih.

2.4.2.2 C.2.2: Bolezen ali stanje, za katero je določeno zdravilo ali skupina zdravil namenjena, se pojavlja samo pri odraslih populacijah

V členu 11(1)(b) Uredbe o pediatričnih zdravilih je določen poseben razlog za odobritev opustitve, tj. da se „bolezen ali stanje, za katero je zdravilo ali skupina zdravil namenjena, pojavlja samo pri odraslih populacijah“. Na podlagi tega lahko utemeljitev temelji na podrobni utemeljitvi pojavnosti ali razširjenosti bolezni pri različnih populacijah. Pri opustitvah, ki zajemajo celotno pediatrično populacijo, mora biti utemeljitev osredotočena zlasti na najzgodnejša leta pojava stanja/bolezni. Pri opustitvah za določene dele pediatrične populacije mora biti utemeljitev osredotočena na pojavnost ali razširjenost v različnih delih pediatrične populacije, opisanih v delu B.

2.4.2.3 C.2.3: Določeno zdravilo v okviru obstoječih zdraviljenj ne predstavlja pomembne terapevtske koristi za pediatrične bolnike

V členu 11(1)(c) Uredbe o pediatričnih zdravilih je določen poseben razlog za odobritev opustitve, tj. da „določeno zdravilo v okviru obstoječih zdraviljenj ne predstavlja pomembne terapevtske koristi za pediatrične bolnike“. Na podlagi tega lahko utemeljitev opustitve temelji na pomanjkanju pomembne terapevtske koristi.

Kadar se zahteva opustitev na podlagi pomanjkanja pomembne terapevtske koristi, zlasti kadar se vloge predložijo, preden so na voljo podatki o kliničnem preskušanju, lahko utemeljitev opustitve temelji na podrobnem opisu sedanjih metod zdravljenja in ekstrapolacijah iz nekliničnih podatkov ali kliničnih podatkov za odrasle, če so na voljo.

2.5 Del D: Načrt pediatričnih raziskav

2.5.1 D.1: Celovita strategija, predlagana za razvoj zdravila za pediatrično uporabo

Del B se nanaša na celoten razvoj zdravila, vključno z razvojem za odraslo populacijo in informacijami o zdravstvenih stanjih, del D pa mora biti osredotočen zlasti na razvoj zdravila za pediatrično populacijo.

2.5.1.1 D.1.1: Indikacija načrta pediatričnih raziskav

Navesti je treba predlagane indikacije pri pediatrični populaciji za namen načrta pediatričnih raziskav, ki zajema nekatere ali vse dele pediatrične populacije. V tem delu je treba natančno opredeliti, ali je zdravilo namenjeno za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje zadevnih bolezni/stanj.

2.5.1.2 D.1.2: Izbrane starostne skupine

Načrt pediatričnih raziskav mora zajemati vse dele pediatrične populacije, ki niso zajeti v opustitvi. Starostna obdobja, ki se bodo preučevala, je treba utemeljiti ter se lahko razlikujejo glede na farmakologijo izdelka, znake bolezenskega stanja v različnih starostnih skupinah in druge dejavnike. Če ni drugače utemeljeno, se je treba v vlogi sklicevati na starostno razvrstitev iz smernice E11 ICH/CHMP. Vendar so ti starostni razredi široki in lahko vključujejo različne stopnje zrelosti. Poleg starosti lahko razvrščanje pediatrične populacije temelji na drugih spremenljivkah, kot so nosečnostna starost, stopnje pubertete in delovanje ledvic.

2.5.1.3 D.1.3: Informacije o kakovosti nekliničnih in kliničnih podatkov

V vlogi je treba predstaviti razvoj zdravila, vključno s farmacevtskim razvojem, ki je pomemben za razvoj za pediatrično populacijo, in njegove rezultate, če so na voljo. Predstaviti je treba tudi načrtovane študije pri odraslih. To je mogoče narediti kot povzetek po vzoru „brošure za raziskovalca“. Celotnih poročil o študijah za opravljene neklinične in klinične študije ni treba predložiti, vendar jih je treba na zahtevo dati na razpolago. V vlogi je treba upoštevati vse veljavne znanstvene smernice/nasvete in utemeljiti vsako odstopanje pri razvoju.

Poleg tega je treba v vlogo vključiti pregled vseh informacij o izdelku pri pediatrični populaciji ter se pri tem sklicevati na znanstveno in medicinsko literaturo ali druge pomembne informacije, kot so poročila o nenamenski ali nedovoljeni uporabi ali nenamerni izpostavljenosti in znanih učinkih, ki so skupni določeni skupini zdravil.

2.5.2 D.2: Strategija v zvezi z vidiki kakovosti

V tej rubriki je treba obravnavati kemične, farmacevtske, biološke in biofarmacevtske vidike v zvezi z dajanjem zdravila ustreznim delom pediatrične populacije. V obravnavi se upošteva farmacevtski razvoj izdelka, poleg običajnih zahtev za farmacevtski razvoj pa je treba obravnavati problematična vprašanja, kot so:

- potreba po posebnih formulacijah ali farmacevtskih oblikah v zvezi z izbranimi starostnimi skupinami in obravnavanje koristi izbrane formulacije ali farmacevtske oblike,
- kakovostna in količinska sestava, če je na voljo,
- razpoložljivost/časovni okvir za razvoj farmacevtske oblike, primerne za starost,
- morebitna vprašanja v zvezi s formulacijo (npr. primernost pomožnih snovi za pediatrično populacijo),
- dajanje zdravila delom pediatrične populacije (npr. uporaba posebnih pripomočkov za dajanje zdravil, možnost mešanja s hrano, predvideni sistemi zapiranja vsebnika itd.),

- sprejemljivost formulacije (vključno s sprejemljivostjo okusa)
 - tj. njena primernost namenu, utemeljena s fizikalno-kemijskega, biološkega in fiziološkega vidika. Če ni mogoče razviti formulacije, ki je ustrezna in sprejemljiva za pediatrično uporabo v industrijskem merilu, je treba v vlogi navesti, kako bo olajšano sprotno magistralno pripravljane posamezne za uporabo pripravljene formulacije za pediatrične namene.

Zaradi dodane pediatrične indikacije se lahko zgodi, da je potrebna nova farmacevtska oblika ali nova jakost, na primer tekočina namesto tablete ali tableta z novo jakostjo, ker je lahko sedanja farmacevtska oblika ali jakost neprimerna za uporabo v celotni pediatrični populaciji ali delu ustrezne pediatrične populacije. To pomeni, da je treba v načrtu pediatričnih raziskav vedno obravnavati primernost sedanjih farmacevtskih oblik/jakosti. Upoštevati je treba vse etnične ali kulturne razlike pri načinu dajanja zdravila, sprejemljivih farmacevtskih oblikah in pomožnih snoveh.

2.5.3 D.3: Strategija v zvezi z nekliničnimi vidiki

V tej rubriki je treba obravnavati strategijo za neklinični razvoj, ki je potreben poleg klasičnega nekliničnega razvoja ali že obstoječih podatkov. Če se podatki o varnosti za ljudi in predhodne študije na živalih ne zdijo zadostni za zagotovitev verjetnega varnostnega profila v predvideni pediatrični starostni skupini, je treba upoštevati posamezne študije na nedoraslih živalih. Poleg veljavnih znanstvenih smernic je treba upoštevati naslednje elemente:

- farmakologijo:
 - potrebo po potrditvi koncepta za uporabo pri pediatričnih populacijah, na primer pri uporabi modelov *in vitro* in/ali *in vivo*,
 - potrebo po študijah farmakodinamike (npr. za določanje razmerja odmerkov za farmakodinamično končno točko, če obstaja zanesljiv živalski model za utemeljitev izbire najustrežnejših živalskih vrst za mogoče študije na nedoraslih živalih,
 - potrebo po varnostni farmakologiji (študije, v katerih so uporabljeni neklinični modeli *in vitro* in/ali *in vivo* za raziskovanje posameznih funkcij fiziološkega sistema,
- farmakokinetiko:
 - potrebo po posebnih študijah, ki utemeljujejo izbiro najustrežnejših živalskih vrst za mogoče študije na nedoraslih živalih,
- toksikologijo:
 - potrebo po posebnih študijah toksičnosti, ki vključujejo toksikokinetiko pri nedoraslih živalih,
 - potrebo po študijah toksičnosti za obravnavo posameznih končnih točk, npr. nevrotoksičnosti, imunotoksičnosti ali nefrotoksičnosti na posamezni razvojni stopnji,

- potrebo po dodatnih študijah lokalne tolerance, npr. za farmacevtske oblike za lokalno uporabo.

2.5.4 D.4: Strategija v zvezi s kliničnimi vidiki

V tej rubriki je treba obravnavati in utemeljiti strategijo za klinični pediatrični razvoj v povezavi s standardnim razvojem (vključno z razvojem pri odraslih in v povezavi z obstoječimi podatki).

Predstavitelj je treba celoten klinični pristop v podporo razvoju izdelka na področju indikacij in starostnih skupin iz načrta pediatričnih raziskav. Sem je treba vključiti kritične vidike načrta študije ter prednosti in omejitve predlaganega kliničnega razvoja. V rubriki je treba obravnavati primernost končnih točk glede na starost (dejanski načrt vsake posamezne študije je treba opisati v rubriki D5). Navesti je treba podrobnosti o formulaciji, ki bo uporabljena, in obravnavati načrte za povezovanje med različnimi formulacijami.

Strategija, opisana v vlogi, mora obravnavati mogoče ekstrapolacije iz podatkov o odraslih na pediatrične bolnike in iz starejših starostnih skupin na mlajše. Pojasniti je treba medsebojno povezanost (v smislu skupnih študij, podatkov in časovnih potekov) med razvojem pri odraslih in razvojem pri pediatričnih populacijah.

Vloga mora obravnavati utemeljitev za odmerjanje, formulacije in načine dajanja zdravil. Pri tem je treba navesti, kateri podatki so potrebni za izvedbo študij, da je mogoče povezati časovni potek študij v celotnem razvojnem načrtu.

V vlogi je treba utemeljiti reprezentativnost udeležencev, predvidenih za vključitev v preskušanja, za populacijo, v kateri bo izdelek uporabljen. Kadar je to mogoče, je treba preskušanja opraviti v najmanj ranljivih skupinah (npr. pri odraslih namesto pri otrocih, pri starejših otrocih namesto pri mlajših). Če rezultatov ni mogoče ekstrapolirati na mlajše skupine, je treba to utemeljiti.

Kadar je to ustrezno, je treba upoštevati naslednje vidike:

- študije farmakodinamike:
 - farmakodinamične razlike med odraslimi in pediatričnimi populacijami (npr. vpliv zrelosti receptorjev in/ali sistemov),
 - ekstrapolacija iz različnih populacij (iz odraslih in/ali za starejše pediatrične starostne skupine), vključno z uporabo farmakodinamičnega modeliranja, kadar je to ustrezno,
 - potreba po posebnih študijah v nekaterih starostnih skupinah,
 - obravnavo vseh bioloških označevalcev za farmakokinetiko/farmakodinamiko,
 - uporaba farmakodinamičnega pristopa, zlasti kadar merjenje farmakokinetike ni mogoče,

- študije farmakokinetike:
 - možnost ekstrapolacije učinkovitosti in varnosti iz odrasle ali starejše starostne skupine na podlagi farmakokinetike,
 - možnost uporabe razpršenega farmakokinetičnega vzorca,
 - uporaba študij farmakokinetike/farmakodinamike za povezovanje učinkovitosti in varnosti pri odraslih ali v starejši starostni skupini,
 - možnost podpiranja farmakokinetike v nekaterih starostnih skupinah z informacijami ali ekstrapoliranjem farmakokinetike iz drugih populacij,
 - obravnava starostih skupin, za katere so potrebne obširnejše študije, npr. zaradi pričakovane velike kinetične spremenljivosti,
 - uporaba populacijske farmakokinetike,
 - možnost ekstrapolacije interakcij, okvar delovanja organov in učinkov farmakogenetike ter potreba po posebnih študijah,
- študije učinkovitosti in varnosti:
 - obravnava potrebe po posebnih študijah za ugotavljanje odmerkov,
 - obravnava pomembnih vprašanj, ki zadevajo vse predlagane študije, kot so uporaba placeba ali aktivnega nadzora, starostna primernost končnih točk, uporaba nadomestnih označevalcev, uporaba alternativnega načrta in analize študije, morebitna potreba po kratkoročnih in dolgoročnih varnostnih in mogočih tveganjih za posamezno starostno skupino,
 - če za izdelek, ki je že odobren za uporabo pri odrasli populaciji, obstaja odobren načrt EU za obvladovanje tveganj, je treba pri oblikovanju načrta pediatričnih raziskav upoštevati vse postopke za zmanjševanje tveganj, primerne za pediatrično populacijo. Če so v načrtu EU za obvladovanje tveganj študije farmakovigilance, ki vključujejo pediatrično populacijo, se je treba tudi pri njih navzkrižno sklicevati na načrt pediatričnih raziskav.

Potrebo po dolgoročnih varnostnih študijah pri pediatrični populaciji je vedno treba obravnavati v načrtu pediatričnih raziskav. Če so te študije potrebne, je treba podrobnosti o njih vključiti tudi v načrt EU za obvladovanje tveganj ali njegovo posodobitev, ki se predloženi sočasno z vlogo za dovoljenje za promet, vendar pa te podrobnosti načeloma niso del dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav.

Obravnavati je treba tudi ukrepe, predlagane za varovanje pediatrične populacije med razvojem npr. uporabe manj invazivnih metod, uporabe odbora za nadzor podatkov in varnosti za nekatere študije ter zaved v zvezi z izvedljivostjo predlaganih študij

(npr. pridobivanje ali količina krvnih vzorcev v primerjavi s količino krvi).

2.5.5 D.5: Ukrepi za razvoj pri pediatrični populaciji

Opozoriti je treba, da je ta rubrika skupaj z rubriko D.5.1 in delom E bistvenega pomena za oblikovanje mnenja Odbora za pediatrijo in pozneje sklepa Agencije o načrtu pediatričnih raziskav.

2.5.5.1 D.5.1: Splošna pregledna tabela vseh načrtovanih in/ali tekočih nekliničnih in kliničnih študij

Čeprav je znano, da bodo predlagani časovni poteki ukrepov v načrtu pediatričnih raziskav zgolj ocene, zlasti za zdravila v zgodnji fazi razvoja, je treba opozoriti, da je ta rubrika bistvenega pomena za oblikovanje mnenja Odbora za pediatrijo in pozneje sklepa Agencije o načrtu pediatričnih raziskav.

V rubriko je treba vključiti tabelo s pregledom vseh načrtovanih in/ali tekočih ukrepov za uporabo pri pediatrični populaciji.

Ta tabela mora vsebovati časovni razpored ukrepov, vključenih v načrt pediatričnih raziskav. Poseben poudarek je treba nameniti časovnemu poteku ukrepov v načrtu pediatričnih raziskav v primerjavi z razvojem za odrasle, kot je navedeno na primer v smernici ICH/CHMP (E11). Navesti je treba predvideni časovni potek vlog za dovoljenje za promet, ki so opredeljene v členih 7, 8 in 30 Uredbe o pediatričnih zdravilih, pri časovnem poteku ukrepov v načrtu pediatričnih raziskav pa se je treba sklicevati na te vloge. V vlogi je treba predlagati časovni razpored začetka in dokončanja vsakega ukrepa, vključno z natančnimi datumi. V tem predlogu je treba predvideti ustrezno količino časa za nepredvidene okoliščine pri dokončanju in analiziranju študij, ki bodo vključene v vlogo, ter poročanje o njih.

2.5.5.2 D.5.2: Osnutek vsake izmed načrtovanih in/ali tekočih študij in faz farmacevtskega razvoja

Študije, ki jih je treba predstaviti v tej rubriki, so zelo odvisne od predlagane strategije, omenjene v rubriki D.2, zato spodaj navedeni primeri niso izčrpani.

Če je osnova za pediatrični izdelek odobren izdelek za odrasle s preprostim zmanjšanjem vsebnosti zdravilne učinkovine ali zmanjšano količino danega zdravila, so lahko študije farmacevtskega razvoja na podlagi načrta pediatričnih raziskav minimalne. Če v nasprotnem primeru strategija predvideva izdelavo nove farmacevtske oblike (npr. nove oblike odmerkov ali novega načina dajanja zdravila), se lahko zahtevajo obširnejše študije farmacevtskega razvoja. Vsekakor se celotni obseg študij farmacevtskega razvoja za potrditev enotnosti in stabilnosti postopka in izdelka zahteva v fazi vloge za dovoljenje za promet. Za pomoč pri odločanju, katere študije bi bile lahko ustrezne za strategijo, predlagano v rubriki D.2, so na voljo smernice Agencije s tega področja.

Predlagane študije, ki so posebno pomembne za razvoj pediatričnih izdelkov, lahko vključujejo:

- združljivost in stabilnost ob prisotnosti ustreznih običajnih živil in pijač, zlasti če se živilo uporablja za lažje dajanje farmacevtske oblike zdravila,
- združljivost s sistemi za dajanje zdravil, npr. medicinskimi pripomočki,
- prikrivanje ali sprejemljivost okusa.

2.5.5.3 D.5.3: Povzetek/osnutek protokola za vsako izmed načrtovanih in/ali tekočih nekliničnih študij

Navesti je treba dovolj pomembnih informacij za ustrezen opis študije, na primer:

- vrsto študije,
- cilje,
- preskusni sistem/živalsko vrsto,
- način dajanja zdravila,
- čas odmerjanja.

2.5.5.4 D.5.4: Povzetek/osnutek protokola za vsako izmed načrtovanih in/ali tekočih kliničnih študij ali preskušanj

Navesti je treba naslednje informacije, pomembne glede na študijo in primerne za stopnjo razvoja izdelka:

- vrsto študije,
- načrt študije,
- vrsto nadzora (placebo ali aktivni nadzor z odmerkom, ki bo uporabljen) in utemeljitev,
- lokacijo (regije),
- poskusne izdelke; predpisano odmerjanje; način dajanja zdravila,
- cilje študije,
- število udeležencev (M/Ž), starost, število na starostno skupino ICH ali drugo primerno starostno skupino,
- čas zdravljenja, vključno s časom opazovanja po zdravljenju,
- glavna merila za vključitev/izključitev,
- parametre končnih točk (primarnih, sekundarnih),
- velikost vzorca (po potrebi bolj ali manj podrobno),
- izračun jakosti: opis predvidene velikosti učinka,
- možnosti v primeru vprašanj pridobivanja, vmesnih analiz in pravil prenehanja,
- statistične metode (statistične metode, uporabljene za primerjanje skupin za primarne rezultate in dodatne analize, če je to primerno).

2.6 Del E: Vloge za odloge

V skladu s členom 20(1) Uredbe o pediatričnih zdravilih se lahko ob predložitvi načrta pediatričnih raziskav hkrati zaprosi za odlog začetka ali dokončanja izvajanja nekaterih ali vseh ukrepov, določenih v navedenem načrtu.

V vsaki prošnji za odlog začetka ali dokončanja izvajanja ukrepov je treba v povezavi s časovnimi razporedi, navedenimi v rubriki D.5.1, pojasniti, na katero indikacijo, način dajanja zdravila in farmacevtsko obliko se nanaša odloženi časovni razpored. Kadar se zaprosi za odlog, mora biti v vlogi opredeljena starostna skupina, na katero se nanaša odlog. Za časovne razporede je treba navesti mesec in leto, izraženi pa so lahko tudi v povezavi z razvojem pri odraslih.

Prošnje za odloge je treba utemeljiti z znanstvenimi in tehničnimi razlogi ali razlogi v zvezi z javnim zdravjem, z uredbo o pediatričnih zdravilih pa se zahteva, naj se odlog odobri, kadar:

- je primerno študije pri odraslih izvesti pred začetkom izvajanja študij pri pediatrični populaciji,
- bo izvajanje študij pri pediatrični populaciji trajalo dlje kot izvajanje študij pri odraslih.

Znanstvena in tehnična utemeljitev odloga je mogoča tudi, kadar se šteje, da so potrebni dodatni neklinični podatki, ali kadar večje težave glede kakovosti zdaj preprečujejo razvoj ustreznih formulacij.

2.7 Del F: Priloge

Vlogi je treba priložiti naslednje dokumente, če so na voljo:

- sklicevanja (tj. objavljeno literaturo),
- brošuro za raziskovalca,
- najnovejši odobreni načrt EU za obvladovanje tveganj za izdelek, ki je že odobren.

2.8 Sprememba dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav

Načrte pediatričnih raziskav je treba predložiti v začetni fazi razvoja izdelka, torej dovolj zgodaj, da se študije pri pediatrični populaciji po potrebi lahko izvedejo, preden se predložijo vloge za dovoljenje za promet. Taka zgodnja predložitev načrta pediatričnih raziskav zagotovi pravočasen dialog med vlagateljem in Odborom za pediatrijo. Ker je razvoj zdravil dinamičen postopek, ki je odvisen od rezultata tekočih študij, je v členu 22 Uredbe o pediatričnih zdravilih predvideno, da je mogoče dogovorjeni načrt spremeniti, kadar je to potrebno ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ V členu 22 Uredbe o pediatričnih zdravilih je navedeno: „Če se vlagatelj po sklepu o soglasju z načrtom pediatričnih raziskav sooči s težavami pri njegovem izvajanju, pri čemer se izkaže, da načrt ni izvedljiv ali ni več primeren, lahko vlagatelj na podlagi podrobnih utemeljitev Odboru za pediatrijo predlaga spremembe ali zaprosi za odlog ali opustitev“.

Predložitev vloge s predlaganimi spremembami načrta pediatričnih raziskav ali prošnja za odlog ali opustitev je zlasti pomembna, če bi nove informacije lahko vplivale na značaj ali časovni potek enega izmed ključnih ukrepov, ki je izrecno poudarjen v sklepu Agencije o načrtu pediatričnih raziskav.

V primeru vloge za spremembo načrta pediatričnih raziskav mora imeti vsebina vloge enako strukturo kot prvotna prošnja za soglasje k načrtu pediatričnih raziskav, izpolniti pa je treba le rubrike za utemeljitev spremembe. V vlogi se je treba sklicevati na predhodni sklep o načrtu pediatričnih raziskav.

3. ODDELEK 2: PREVERJANJE SKLADNOSTI

Pristojni organi preverjajo skladnost z zahtevami iz členov 7 in 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih ter skladnost vlog za dovoljenja za promet za pediatrično uporabo (iz člena 30 Uredbe o pediatričnih zdravilih). Preverjanja skladnosti so opisana v členih 23 in 24 Uredbe o pediatričnih zdravilih. V členu 23 je določen časovni okvir za preverjanje skladnosti, zagotovljena je možnost mnenja Odbora za pediatrijo o skladnosti, pojasnjeno pa je tudi, kdaj se lahko zahteva to mnenje in kdo ga lahko zahteva. V skladu z drugim pododstavkom člena 23(3) države članice upoštevajo mnenje Odbora za pediatrijo. V členu 23 ni predviden ponovni pregled mnenja Odbora za pediatrijo o skladnosti.

Pristojni organi preverijo en standard skladnosti v postopku, ki ga sestavljata dva koraka:

- prvi korak – v skladu s členom 23 se skladnost preveri pri preverjanju veljavnosti vlog iz členov 7, 8 in 30 Uredbe o pediatričnih zdravilih. Če vloge niso skladne, so neveljavne,
- drugi korak – če se v skladu s členom 24 Uredbe o pediatričnih zdravilih med znanstveno oceno veljavne vloge ugotovi neskladnost, se izjava o skladnosti iz člena 28(3) ne vključi v dovoljenje za promet, izdelek pa ni upravičen do nagrad in spodbud iz členov 36, 37 in 38 Uredbe o pediatričnih zdravilih.

Ugotavljanje skladnosti v obeh zgoraj opisanih korakih vključuje:

- ali so v dokumentih, predloženih v skladu s členom 7(1) Uredbe o pediatričnih zdravilih, zajeti vsi deli pediatrične populacije,
- ali so pri vlogah, ki spadajo na področje uporabe člena 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, v dokumentih, predloženih v skladu s členom 7(1), zajete obstoječe in nove indikacije, farmacevtske oblike in načini dajanja zdravila ter
- ali so bili pri zdravilih z dogovorjenim načrtom pediatričnih raziskav v tem načrtu (študije, preskušanja in časovni poteki), predlagani vsi ukrepi za ocenjevanje kakovosti,

varnosti in učinkovitosti zdravila pri vseh delih zadevne pediatrične populacije, vključno z vsemi ukrepi za prilagoditev formulacije zdravila, da je njegova uporaba sprejemljivejša, lažja, varnejša ali učinkovitejša za različne dele pediatrične populacije, izvedeni v skladu s sklepom o načrtu pediatričnih raziskav.

Če se mora razvoj pri pediatrični populaciji ustaviti zaradi varnostnih razlogov, je treba zaprositi za spremembo načrta pediatričnih raziskav ali opustitev. Vse spremembe načrta pediatričnih raziskav je treba opraviti pred predložitvijo vloge za dovoljenje za promet.

Če se pri ocenjevanju podatkov, pridobljenih kot rezultat dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav, izkaže, da študije niso bile izvedene v skladu s sklepom o načrtu pediatričnih raziskav, se skladnost ne potrdi, izjava o skladnosti iz člena 28(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih pa ne vključi v dovoljenje za promet.

O skladnosti se lahko odloča samo, če so zagotovljena popolna poročila o študijah. Da se olajša delo pristojnih organov in po potrebi Odbora za pediatrijo pri sprejemanju mnenja o skladnosti, je priporočljivo, da se ob predložitvi vloge priloži poročilo o skladnosti. Če vlagatelj vloge za dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja po členu 23(2)(a) zaprosi Odbor za pediatrijo za mnenje, preden predloži vlogo, se kopija tega mnenja priloži vlogi, kakor je določeno v zadnjem odstavku člena 23(2).

Pri zdravilih, ki spadajo na področje uporabe člena 7 ali 8, je treba v poročilu o skladnosti v tabelarni obliki navesti, kako je vsak del pediatrične populacije zajet v dokumentih iz člena 7(1) Uredbe o pediatričnih zdravilih, pri vlogah, ki spadajo na področje uporabe člena 8 Uredbe o pediatričnih zdravilih, pa, kako so v omenjenih dokumentih zajete vse obstoječe in nove indikacije, farmacevtske oblike in načini dajanja zdravila. Vključiti je treba ločeno tabelo, v kateri so zajeti sklep o načrtu pediatričnih raziskav, dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja, stališče vlagatelja glede skladnosti s ključnimi elementi, in če se predloži skupaj z vlogo za dovoljenje za promet, za vsak ključni element načrta pediatričnih raziskav navzkrižno sklicevanje na mesto z ustreznim modulom v tej vlogi za dovoljenje za promet. V primeru sprememb načrta pediatričnih raziskav mora ta tabela temeljiti na zadnjem sklepu Agencije.

Upoštevati je treba, da:

- bo zadevni pristojni organ ali Agencija pri vsakem ključnem elementu sklepa Agencije o načrtu pediatričnih raziskav preverila, kaj je bilo dejansko predloženo,
- ker bo sklep o načrtu pediatričnih raziskav vključeval najmanj kritične elemente za vsakega od teh ukrepov, bo moral vlagatelj vloge za dovoljenje za promet ali spremembo dovoljenja izpolniti zahteve za vsakega od njih,

- če sklep Agencije o načrtu pediatričnih raziskav vključuje ukrepe, za opis katerih so uporabljene pogojne strukture, na primer „bi lahko“ ali „tak kot“, se skladnost lahko potrdi, tudi če se ti ukrepi niso izvajali, kot je bilo predlagano,
- bodo v primeru mnenja Odbora za pediatrijo o skladnosti po členu 23 Uredbe o pediatričnih zdravilih v mnenju jasno navedeni razlogi za potrditev ali zavrnitev skladnosti.

Kadar v načrtu pediatričnih raziskav ni vključena nobena študija, ki je bila dokončana, preden je začela veljati Uredba (ES) št. 1901/2006, bo izjava o skladnosti iz člena 28(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih naslednja: „Razvoj tega izdelka je bil v skladu z vsemi ukrepi iz dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav (referenčna številka). Za namen uporabe člena 45(3) Uredbe (ES) št. 1901/2006 so bile vse študije iz dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav (referenčna številka) dokončane po začetku veljavnosti te uredbe“.

Kadar načrtu pediatričnih raziskav vsebuje nekaj študij, ki so bile dokončane, preden je začela veljati Uredba (ES) št. 1901/2006, bo izjava o skladnosti iz člena 28(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih naslednja: „Razvoj tega izdelka je bil v skladu z vsemi ukrepi iz dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav (referenčna številka). Za namen uporabe člena 45(3) Uredbe (ES) št. 1901/2006 so bile pomembne študije iz dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav dokončane po začetku veljavnosti te uredbe“.

4. ODDELEK 3: MERILA ZA OCENJEVANJE POMEMBNOСТИ ŠTUDIJ, KI SO SE ZAČELE IZVAJATI PRED ZAČETKOM VELJAVNOSTI UREDBE O PEDIATRIČNIH ZDRAVILIH IN SO SE DOKONČALE PO ZAČETKU VELJAVNOSTI

4.1 Ozadje

Da so lahko študije, ki so se začele izvajati pred začetkom veljavnosti uredbe o pediatričnih zdravilih⁽¹⁾, upravičene do nagrad in spodbud iz členov 36, 37 in 38 Uredbe o pediatričnih zdravilih, morajo biti dokončane po začetku veljavnosti in ocenjene kot pomembne (člen 45(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih).

V izjavi o skladnosti iz člena 28(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih se navede, ali se študije, ki so vključene v načrtu pediatričnih raziskav in so se začele izvajati pred začetkom veljavnosti Uredbe ter se dokončale po začetku veljavnosti, štejejo za pomembne v smislu člena 45(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih.

4.2 Merila za ocenjevanje

Na splošno ima pri ocenjevanju pomembnosti študij klinična ustreznost podatkov za pediatrično populacijo prednost pred

številom študij. Izjemoma se lahko sklop nepomembnih študij šteje za pomembnega, če se za skupne rezultate pričakuje, da bodo zagotovili pomembne in klinično ustrezne informacije.

Za upravičenost do nagrad in spodbud iz členov 36, 37 in 38 morajo biti pomembne študije dokončane po začetku veljavnosti uredbe o pediatričnih zdravilih. Študija se šteje za dokončano po zadnjem obisku zadnjega bolnika, kot je predvideno v najnovejši različici protokola (ki je bila predložena pristojnim organom), če je ta obisk po datumu začetka veljavnosti uredbe o pediatričnih zdravilih. Za študije z odprtimi podaljšanji zaradi vzdrževanja zdravljenja za vključene bolnike se ne šteje, da se nadaljujejo po začetku veljavnosti Uredbe, če to ni del protokola, predloženega ustreznim pristojnim organom.

Agencija ali pristojni organi ocenijo pomembnost vsake študije, predlagane v načrtu pediatričnih raziskav, za vsak primer posebej. Vendar pa se spodnji primeri uporabljajo kot smernica za ocenjevanje pomembnosti študij.

Na splošno se za pomembne štejejo naslednje vrste študij:

1. študije primerljive učinkovitosti (naključni/aktivni nadzor ali placebo);
2. študije za ugotavljanje odmerkov;
3. prospektivne študije klinične varnosti, če se pričakuje, da bodo rezultati pomembno prispevali k varni uporabi zdravila pri pediatrični populaciji (vključno s študijami o rasti in razvoju);
4. študije za pridobitev novih starostno primernih formulacij, če se pričakuje, da bo formulacija klinično ustrezna za varno in učinkovito uporabo zdravila pri pediatrični populaciji;
5. študije FK/FD: dobro zasnovane klinične študije farmakokinetike/farmakodinamike, če je verjetno, da bodo zagotovile pomembne podatke, ki bi odpravili potrebo po študiji klinične učinkovitosti in tako zmanjšale število otrok, ki jih je morda treba vključiti v širše preskušanje.

Da bi se študije štejele za pomembne, morajo navadno zajemati vse dele pediatrične populacije, ki jih prizadene bolezensko stanje, za katero ni na voljo dovolj podatkov, razen če je bila odobrena opustitev. Vendar pa se lahko študije, izvedene pri enem delu pediatrične populacije, štejejo za pomembne, če so dovolj obširne, pomembno prispevajo k zdravljenju otrok ali so izvedene pri delu pediatrične populacije, katerega preučevanje je posebno težavno, na primer pri novorojenčkih. Kadar je za enega ali več delov pediatrične populacije že na voljo dovolj podatkov, se je treba izogibati podvajanju študij, zato se nepotrebne študije ne štejejo za pomembne.

⁽¹⁾ 26. januarja 2007.