

## II

(Informacje)

## INFORMACJE INSTYTUCJI I ORGANÓW UNII EUROPEJSKIEJ

## KOMISJA

**Komunikat Komisji — Wytyczne dotyczące formatu i treści wniosków o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i wniosków o zwolnienie lub odroczenie oraz odnoszące się do wykonywania sprawdzania zgodności i do kryteriów oceny istotności badań**

(2008/C 243/01)

## 1. WPROWADZENIE

Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004<sup>(1)</sup> (zwane dalej „rozporządzeniem pediatrycznym”) weszło w życie w dniu 26 stycznia 2007 r. Celem rozporządzenia pediatrycznego jest ułatwienie opracowywania i zwiększenie dostępności produktów leczniczych stosowanych u populacji pediatrycznej, zapewnienie, że produkty lecznicze stosowane w leczeniu populacji pediatrycznej podlegają badaniom wysokiej jakości i że uzyskały one pozwolenie na stosowanie u populacji pediatrycznej, oraz poprawienie dostępnych informacji dotyczących stosowania produktów leczniczych w różnych populacjach pediatrycznych. Cele te powinny zostać osiągnięte bez poddawania populacji pediatrycznej zbędnym badaniom klinicznym i bez opóźniania dopuszczania do obrotu produktów leczniczych dla populacji innych grup wiekowych.

W celu spełnienia tych celów rozporządzenie pediatryczne ustanawia wiele wymagań nakładanych na przemysł farmaceutyczny w okresie prac rozwojowych nad produktami leczniczymi i wprowadza nagrody dla przemysłu farmaceutycznego za pełne przestrzeganie wymagań dotyczących badań u dzieci. Rozporządzenie pediatryczne tworzy nowy rodzaj pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii (PUMA), które ma stanowić zachętę dla opracowywania niechronionych patentem leków dla dzieci. Rozporządzenie pediatryczne tworzy również ramy do kierowania wykonywaniem rozporządzenia pediatrycznego, w tym do działania komitetu pediatrycznego w Europejskiej Agencji Leków (zwanej dalej „Agencją”).

Zgodnie z art. 10 rozporządzenia pediatrycznego, w niniejszych wytycznych określono szczegółowe ustalenia dotyczące formatu i treści wniosków o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań

klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i wniosków o zwolnienie lub odroczenie. W wytycznych wskazano również ustalenia dotyczące wykonywania sprawdzania zgodności, o którym mowa w art. 23 i art. 28 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego<sup>(2)</sup>. Wreszcie, zgodnie z art. 45 ust. 4 rozporządzenia pediatrycznego, w wytycznych określono kryteria oceny istotności badań rozpoczętych przed wejściem w życie i zakończonych po wejściu w życie rozporządzenia pediatrycznego<sup>(3)</sup>.

Definicje istotne dla niniejszych wytycznych przedstawiono w dyrektywie 2001/83/WE, dyrektywie 2001/20/WE, rozporządzeniu (WE) nr 141/2000 oraz w rozporządzeniu pediatrycznym. Dodatkowo w niniejszych wytycznych mają zastosowanie następujące pojęcia i definicje.

- a) **Stan chorobowy:** dowolne odchylenie od prawidłowej struktury lub czynności organizmu, objawiające się charakterystycznym zespołem objawów podmiotowych i przedmiotowych (na ogół uznana, określona choroba lub uznany, określony zespół chorobowy).
- b) **Wskazanie do stosowania w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej:** proponowane wskazanie lub wskazania w populacji pediatrycznej do celów planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, w chwili składania planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Konieczne jest określenie w nim, czy produkt leczniczy jest przeznaczony do diagnozowania, zapobiegania lub leczenia określonego stanu chorobowego.

<sup>(2)</sup> W art. 10 rozporządzenia pediatrycznego stwierdzono: „W porozumieniu z państwami członkowskimi, Agencją oraz innymi zainteresowanymi stronami Komisja sporządza szczegółowe ustalenia dotyczące formatu i treści, które muszą spełniać wnioski o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i wnioski o zwolnienie lub odroczenie tak, aby zostały uznane za ważne oraz spełniające wymagania dotyczące sprawdzania zgodności, o których mowa w art. 23 i w art. 28 ust. 3”.

<sup>(3)</sup> W art. 45 ust. 4 rozporządzenia pediatrycznego stwierdzono: „Komisja opracowuje w porozumieniu z Agencją wytyczne w celu określenia kryteriów oceny istotności przeprowadzanych badań, na użytek ust. 3”.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 378 z 27.12.2006, str. 1.

- c) **Proponowane wskazanie terapeutyczne:** Wskazanie terapeutyczne u dorosłych i/lub w populacji pediatrycznej proponowane w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej w chwili składania planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.
- d) **Przyznane wskazanie terapeutyczne:** Wskazanie terapeutyczne u dorosłych i/lub w populacji pediatrycznej, które uwzględniono w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Będzie ono wynikiem oceny danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności złożonych z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
- e) **Środki:** zgodnie z użyciem w art. 15 ust. 2 rozporządzenia pediatrycznego, obejmują one badania, próby, dane i opracowywanie produktów farmaceutycznych proponowane w celu wygenerowania nowych porad naukowych, których celem jest zapewnienie uzyskania niezbędnych danych określających warunki, w których produkt leczniczy może zostać dopuszczony do leczenia populacji pediatrycznej, łącznie z opracowywaniem właściwej dla wieku postaci produktu leczniczego we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej, w której występuje dany stan chorobowy, zgodnie z określeniem w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

## 2. SEKCJA 1: FORMAT I TREŚĆ WNISKÓW O ZATWIERDZENIE LUB MODYFIKACJĘ PLANU BADAŃ KLINICZNYCH Z UDZIAŁEM POPULACJI PEDIATRYCZNEJ I WNISKÓW O ZWOLNIENIE LUB ODROCZENIE

### 2.1. Zasady ogólne i format

Przyznaje się, że ilość dostępnych informacji dotyczących wniosków o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i wniosków o zwolnienie lub odroczenie będzie znacznie się różnić w zależności od tego, czy produkt leczniczy znajduje się we wczesnym stadium rozwoju klinicznego lub czy uzyskał już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i jest badany pod kątem nowych lub rozszerzonych zastosowań. Ze względu na to, że należy stosować ten sam format wniosków o plany badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, zwolnienie i odroczenie, niezależnie od etapu prac rozwojowych nad produktem, nie zawsze będzie możliwe przekazanie wyczerpujących informacji w niektórych sekcjach wniosku. W tej sytuacji konieczne jest wskazanie na brak danych lub informacji w odpowiedniej sekcji. Jednak w przypadku dostępności należy włączyć do wniosku wszelkie informacje istotne dla oceny planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, a także wniosków o zwolnienie lub odroczenie, niezależnie od tego, czy informacje te są korzystne, czy niekorzystne dla produktu. Obejmuje to szczegółowe dane na temat wszelkich niekompletnych lub przerwanych badań farmakologiczno-toksykologicznych lub badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego i/lub zakończonych badań dotyczących wskazań nieobjętych wnioskiem.

Tego samego formatu wniosku należy użyć do wnioskowania o zatwierdzenie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, o zwolnienie, o odroczenie lub o kilka tych przedmiotów wniosku łącznie. Poszczególne części formularza mają służyć wypełnieniu różnego rodzaju wniosków, jak następuje:

- część A: Informacje administracyjne i informacje o produkcie,
- część B: Ogólne prace rozwojowe nad produktem leczniczym, w tym informacje o stanach chorobowych,
- część C: Wnioski o zwolnienia dotyczące danego produktu,
- część D: Plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej,

- część E: Wnioski o odroczenie,
- część F: Załączniki.

Ponieważ stosuje się ten sam format wniosku, niektóre sekcje wniosku nie będą dotyczyły określonych jego rodzajów.

Pojedynczy wniosek powinien obejmować wszystkie podgrupy populacji pediatrycznej, zgodnie z wymaganiami art. 7 ust. 2 rozporządzenia pediatrycznego albo zwolnieniem, albo planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (z odroczeniem lub bez). Wnioski dotyczące produktów objętych art. 8 rozporządzenia pediatrycznego powinny obejmować dotychczasowe i nowe wskazania, postaci farmaceutyczne i drogi podania. W tym przypadku we wniosku należy uwzględnić jeden kompleksowy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Podobnie, jeśli ma zostać opracowanych kilka wskazań jednocześnie — we wniosku należy uwzględnić tylko jeden kompleksowy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Populację pediatryczną zdefiniowano w art. 2 rozporządzenia pediatrycznego jako „część populacji w wieku od urodzenia do 18 lat”. Rozumie się, że oznacza to wiek do 18 lat, jednak nie po ukończeniu 18. roku życia. Populacja pediatryczna obejmuje kilka podgrup zdefiniowanych na przykład w wytycznych międzynarodowych<sup>(1)</sup>: wcześniaki i noworodki urodzone o czasie w wieku od 0 do 27 dnia, niemowlęta w wieku od 1 miesiąca do 23 miesięcy, dzieci w wieku od 2 do 11 lat i młodzież w wieku od 12 do 18 lat. Jednak gdy zostanie to uznane za bardziej właściwe, może być dopuszczalne wykorzystanie innych podgrup, przy czym ich wybór należy wyjaśnić i uzasadnić.

Przy sporządzaniu projektów planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, osoby sporządzające takie projekty zachęca się do sprawdzenia, czy może istnieć potrzeba terapeutyczna zastosowania produktu leczniczego w każdej z podgrup pediatrycznych.

W celu ułatwienia w praktyce składania wniosków Europejska Agencja Leków (EMA) udostępniła formularze internetowe zgodne ze strukturą niniejszych wytycznych (dostępne pod adresem internetowym: <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/paediatrics/pips.htm>).

### 2.2. Część A: Informacje administracyjne i informacje o produkcie

Przyznaje się, że we wczesnym etapie prac rozwojowych nad produktem może nie być możliwe udzielenie wyczerpujących odpowiedzi na pytania we wszystkich sekcjach części A wniosku. Jednak konieczne jest wypełnienie wszystkich sekcji części A i jeśli jakieś informacje nie są dostępne, należy to stwierdzić.

#### 2.2.1. A.1: Imię i nazwisko lub nazwa firmy i adres wnioskodawcy i osoby do kontaktów

Należy przedstawić nazwę i adres wnioskodawcy o plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, zwolnienie lub odroczenie. Wnioskodawca może być osobą prawną lub fizyczną lub przedsiębiorstwem z siedzibą w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Należy przewidzieć osobę upoważnioną do komunikowania się z Agencją w imieniu wnioskodawcy w trakcie postępowania i po podjęciu decyzji przez Agencję, jeśli będzie to inna osoba.

<sup>(1)</sup> Wytyczna ICH E11 dostępna pod adresem: [www.ich.org](http://www.ich.org)

Ze względu na to, że decyzje Agencji będą podawane do publicznej wiadomości, wnioskodawcę zachęca się do przewidzenia punktu kontaktowego (telefon/faks/e-mail) do zapytań stron zainteresowanych, który Agencja następnie poda do publicznej wiadomości wraz z decyzjami.

Należy określić, czy wnioskodawca kwalifikuje się, czy też nie, na mocy rozporządzenia Komisji (WE) nr 2049/2005 (<sup>1</sup>), jako mikroprzedsiębiorstwo, lub małe lub średnie przedsiębiorstwo.

#### 2.2.2. A.2: Nazwa substancji czynnej

Należy wskazać substancję czynną poprzez podanie jej zalecanej międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy (INN), z podaniem jej soli lub postaci uwodnionej, o ile dotyczy. Jeśli „zalecana” INN nie jest jeszcze dostępna, należy podać „proponowaną” INN. Jeśli INN nie istnieje, należy zastosować nazwę z Farmakopei Europejskiej lub, jeśli substancja nie jest ujęta w Farmakopei Europejskiej, należy użyć nazwy powszechnie stosowanej. W przypadku braku nazwy powszechnie stosowanej należy podać dokładną nazwę naukową. Substancje, które nie mają jeszcze dokładnej nazwy naukowej, należy opisać poprzez określenie, w jaki sposób i z czego zostały sporządzone, uzupełnione, o ile to będzie miało zastosowanie, o wszelkie istotne, szczegółowe dane. Jako wyłączny identyfikator substancji czynnej można wykazać kod przedsiębiorstwa lub laboratoryjny.

Biorąc pod uwagę czas składania wniosków, można podać tylko wstępne nazwy substancji czynnej. W tej sytuacji i w przypadku ponownego składania wniosku (np. w celu modyfikacji planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej) sugeruje się odnotowanie wszystkich późniejszych zmian nazw w dokumencie.

#### 2.2.3. A.3: Rodzaj produktu

Należy określić rodzaj produktu, którego dotyczy wniosek (np. substancja chemiczna, produkt biologiczny, szczepionka, produkt do terapii genowej, produkt leczniczy do leczenia komórkami somatycznymi itp.). Dodatkowo, o ile to możliwe, należy określić miejsce działania farmakologicznego i mechanizm działania. Należy również podać grupę farmakoterapeutyczną i kod wg klasyfikacji Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemicznej (ATC), o ile zostały one przyznane. W przypadku produktów, które nie zostały jeszcze dopuszczone do obrotu we Wspólnocie, lub w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu z proponowanym do opracowania nowym wskazaniem, należy określić stany chorobowe, u dorosłych lub dzieci, które dany produkt leczniczy ma rozpoznawać, którym ma zapobiegać lub które ma leczyć, zgodnie z przewidywaniami w chwili składania wniosku, według uzgodnionego systemu klasyfikacyjnego, takiego jak Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ICD-10) Światowej Organizacji Zdrowia.

#### 2.2.4. A.4: Szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego

Przedstawiane tu szczegółowe informacje będą zależeć od tego, czy wniosek dotyczy:

- 1) art. 7 rozporządzenia pediatrycznego — produktu leczniczego niedopuszczonego jeszcze do obrotu we Wspólnocie (EOG);
- 2) art. 8 rozporządzenia pediatrycznego — produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu we Wspólnocie (EOG) i objętego dodatkowym świadectwem ochronnym lub

patentem kwalifikującym się do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego; lub

- 3) art. 30 rozporządzenia pediatrycznego — produktu leczniczego opracowywanego w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii.

W przypadku produktów leczniczych, które będą objęte art. 7 lub 8 rozporządzenia pediatrycznego, należy przedstawić informacje na temat wszystkich opracowywanych postaci, niezależnie od przyszłego stosowania w populacji pediatrycznej. Ponadto w przypadku wniosków dotyczących produktów, które będą objęte art. 8, w sekcji A.6 należy przedstawić informacje na temat dopuszczonych mocy dawki, postaci farmaceutycznej lub postaci farmaceutycznych i drogi (dróg) podania. W przypadku produktów opracowywanych do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii należy przedstawić informacje na temat proponowanej mocy dawki lub proponowanych mocy dawki, postaci farmaceutycznych i drogi (dróg) podania.

#### 2.2.5. A.5: Formalne informacje na temat badań klinicznych w powiązaniu z danym stanem chorobowym i z pracami rozwojowymi w populacji pediatrycznej

W tej sekcji należy przedstawić w formacie tabelarycznym formalne informacje na temat badań klinicznych w powiązaniu z danym stanem chorobowym i z pracami rozwojowymi w populacji pediatrycznej. W przypadku badań klinicznych prowadzonych w obrębie EOG należy przedstawić tabelę badań klinicznych dotyczących danego stanu chorobowego u dzieci, a także u dorosłych, jeśli jest to istotne dla prac rozwojowych w populacji pediatrycznej. W przypadku badań klinicznych prowadzonych poza EOG proszę przedstawić tabelę badań klinicznych przeprowadzonych wyłącznie u dzieci i wyłącznie istotnych dla danego stanu chorobowego.

Przedstawiane informacje, niezależnie od tego, czy dotyczą badań przeprowadzonych w EOG, czy poza EOG, powinny obejmować oświadczenie stwierdzające, czy każde badanie kliniczne zostało przeprowadzone zgodnie z Dobrą Praktyką Kliniczną (GCP).

#### 2.2.6. A.6: Status pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Informacje na temat statusu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego należy przedstawić w formacie tabelarycznym.

W przypadku produktów leczniczych, które nie zostały jeszcze dopuszczone do obrotu i które zostaną później objęte wymaganiami art. 7 rozporządzenia pediatrycznego, należy przedstawić status pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poza EOG.

W przypadku produktów leczniczych dostępnych w obrocie i objętych dodatkowym świadectwem ochronnym lub patentem kwalifikującym się do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego, które będą później objęte art. 8 rozporządzenia pediatrycznego, należy przedstawić status pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w EOG, a w odniesieniu do statusu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poza EOG należy uwzględnić wyłącznie informacje dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania u dzieci.

(<sup>1</sup>) Dz.U. L 329 z 16.12.2005, str. 4.

W przypadku produktów opracowywanych w celu uzyskania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii należy przedstawić informacje dotyczące produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w EOG, zawierających tę samą substancję czynną.

Należy przedstawić szczegółowe informacje na temat wszelkich działań formalnych mających na celu ograniczenie stosowania produktu leczniczego poza EOG ze względów bezpieczeństwa. Będzie to obejmować wszelkie przypadki wycofania produktu z obrotu, ograniczenia wskazań do jego stosowania lub nowego przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego.

#### 2.2.7. A.7: Informacje od dowolnego organu rejestracyjnego istotne dla prac rozwojowych w populacji pediatrycznej

Komitetowi pediatrycznemu należy przedstawić wszelkie decyzje, opinie lub informacje (w tym porady naukowe) uzyskane od właściwych organów, w tym właściwych organów państw trzecich, na temat pediatrycznych prac rozwojowych nad produktem leczniczym. Powinno to obejmować wszelkie pisemne wnioski o informacje pediatryczne wydane przez organ rejestracyjny. W części A.10 wniosku należy zamieścić kopie wszelkich istotnych dokumentów.

#### 2.2.8. A.8: Status leku sierocego w EOG

Musi być jasne, czy produktowi leczniczemu przyznano status sierocego produktu leczniczego na mocy decyzji Komisji Europejskiej. W przypadku produktów uznanych za sieroce należy przedstawić numer we Wspólnotowym Rejestrze Sierocych Produktów Leczniczych. W przypadku ubiegania się o oznaczenie jako sierocy produkt leczniczy należy o tym wspomnieć i w odniesieniu do rozpatrywanych wniosków należy przedstawić numer procedury EMEA dotyczącej oznaczenia jako produkt sierocy.

#### 2.2.9. A.9: Planowany wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/dopuszczenie do obrotu produktu ściśle powiązanego z produktem dopuszczonym/zmianę

Należy przedstawić planowaną datę złożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę, o ile dotyczy, łącznie ze wskazaniem, czy należy oczekiwać wniosku drogą scentralizowaną lub wzajemnego uznania/zdecentralizowaną. W przypadku produktów leczniczych niedopuszczonych jeszcze do obrotu, które później zostaną objęte wymaganiami art. 7 rozporządzenia pediatrycznego, należy przedstawić datę zakończenia badań farmakokinetycznych z udziałem dorosłych.

#### 2.2.10. A.10: W stosownych przypadkach, załączona dokumentacja

Do tej sekcji należy załączyć następujące dokumenty, o ile są dostępne:

- upoważnienie dla osoby upoważnionej do komunikowania się w imieniu wnioskodawcy,
- kopie wszelkich porad naukowych udzielonych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMEA,
- kopie wszelkich porad naukowych udzielonych przez krajowe właściwe organy w EOG,

- kopię pisemnego wniosku amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i/lub kopie wszelkich porad/opinii/decyzji dotyczących informacji pediatrycznych, przekazanych przez organ rejestracyjny spoza EOG,
- kopie wszelkich decyzji Komisji o przyznaniu statusu leku sierocego,
- kopie wszelkich wcześniejszych decyzji EMEA o planach badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub negatywnych opinii komitetu pediatrycznego o takich planach,
- kopię reprezentatywnej charakterystyki produktu leczniczego ostatnio zatwierdzonej w EOG.

#### 2.2.11. A.11: Tabela tłumaczeń decyzji EMEA

W przypadku gdy wnioskuje się o decyzję EMEA w urzędowym języku UE innym niż język angielski, wówczas należy przedstawić w tym języku nazwę substancji czynnej, stan chorobowy, postać farmaceutyczną i drogę podawania.

### 2.3. Część B: Ogólne prace rozwojowe nad produktem leczniczym, w tym informacje o stanach chorobowych

W przypadku produktów leczniczych opracowywanych w celu złożenia wniosków objętych wymaganiami art. 7 i 8 rozporządzenia pediatrycznego, w części B należy określić, w odniesieniu do każdego wskazania i każdej podgrupy populacji pediatrycznej, w jaki sposób będą spełnione wymagania art. 7 i 8. Część ta powinna również obejmować szczegółowe dane dotyczące chorób/stanów chorobowych w populacji pediatrycznej, łącznie z ich podobieństwem pomiędzy populacją dorosłych a populacją pediatryczną i w różnych podgrupach pediatrycznych, wskaźnikiem chorobowości, wskaźnikiem zachorowalności, metodami diagnostyki i leczenia oraz leczeniem alternatywnym.

Jeśli produkt leczniczy jest opracowywany do stosowania wyłącznie u dzieci, mogą nie być dostępne niektóre z informacji wymaganych w części B, co należy wyraźnie wskazać.

#### 2.3.1. B.1: Omówienie podobieństw i różnic choroby/stanu chorobowego w różnych populacjach

W przypadku każdej choroby lub stanu chorobowego, które są już przedmiotem dopuszczonych wskazań, a także w przypadku każdej choroby lub stanu chorobowego, które stanowią przedmiot nowych prac rozwojowych (tj. dotyczących nowych produktów leczniczych lub nowych wskazań do stosowania dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych), we wniosku należy stwierdzić, czy występują one w populacji pediatrycznej. Należy przedstawić opis chorób lub stanów chorobowych, w celu omówienia wszelkich potencjalnych różnic lub podobieństw:

- pomiędzy populacją dorosłych a populacją pediatryczną,
- pomiędzy poszczególnymi podgrupami pediatrycznymi.

Należy położyć nacisk na ciężkość choroby, etiologię, epidemiologię, objawy kliniczne i rokowanie, a także na patofizjologię w podgrupach pediatrycznych. Może się to opierać na opublikowanych doniesieniach w literaturze lub na podręcznikach.

Należy przedstawić informacje na temat najmłodszego wieku lub przedziału wiekowego, w którym pojawiają się dane choroby/stany chorobowe, a także, o ile jest to możliwe, wskaźnik zachorowalności i/lub wskaźnik chorobowości we Wspólnocie, zwłaszcza jeśli ma się odnosić do zwolnienia dla określonego produktu, dotyczącego określonych podgrup pediatrycznych. Te informacje mogą się opierać na opublikowanych doniesieniach literaturowych, jeśli są dostępne.

Należy przedstawić skrócony opis właściwości farmakologicznych i mechanizmu działania. Należy opisać wszelkie spodziewane różnice i podobieństwa pod względem charakterystyki bezpieczeństwa i skuteczności produktu (znane lub spodziewane), ze szczególnym uwzględnieniem porównania:

- pomiędzy populacją dorosłych a populacją pediatryczną,
- pomiędzy różnymi podgrupami pediatrycznymi.

### 2.3.2. B.2: Obecne metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia w populacjach pediatrycznych

W przypadku każdej choroby lub stanu chorobowego, w odniesieniu do których przyznano już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak również w przypadku każdej choroby lub stanu chorobowego, które są przedmiotem nowych prac rozwojowych (tj. w przypadku nowych produktów leczniczych lub nowych wskazań do stosowania dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych), należy zidentyfikować interwencje z zakresu diagnozowania, zapobiegania i leczenia dostępne we Wspólnocie, z odwołaniem do piśmiennictwa naukowego i medycznego lub do innych istotnych informacji. Powinno to obejmować niedopuszczone metody leczenia, jeśli reprezentują one standard postępowania, na przykład jeśli są one wymienione w uznanych na skalę międzynarodową wytycznych terapeutycznych. Należy je przedstawić w formacie tabelarycznym dla łatwości odwołania się do nich.

O ile odpowiednie informacje są dostępne, lista zidentyfikowanych dostępnych sposobów leczenia w przypadku dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych powinna obejmować sposoby dopuszczone przez organy krajowe w co najmniej jednym państwie członkowskim i sposoby dopuszczone w ramach procedury scentralizowanej zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004. Można je przedstawić w postaci zestawienia tabelarycznego. Aby komitet pediatryczny dysponował jak najszerzym przeglądem istniejących metod diagnostyki, zapobiegania lub leczenia stanu chorobowego, należy wskazać inne metody diagnostyki, zapobiegania lub leczenia danej choroby lub danego stanu chorobowego, takie jak interwencje chirurgiczne, techniki radiologiczne, dieta i środki fizyczne stosowane we Wspólnocie. W tym kontekście, w przypadku wyrobów medycznych należy przedstawić nazwę wymyśloną (nazwy wymyślane) i dopuszczone zastosowanie (zastosowania). W przypadku wyrobów medycznych podlegających dyrektywie 93/42/EWG zestawienie powinno obejmować wszystkie wyroby wprowadzone do obrotu zgodnie z tą dyrektywą, a w przypadku wyrobów medycznych aktywnego osadzania objętych dyrektywą 90/385/EWG — wyroby wprowadzone do obrotu lub do stosowania zgodnie z tą dyrektywą.

Jeśli metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia danego stanu chorobowego zostały uwzględnione w spisie potrzeb terapeutycznych ustalonym zgodnie z art. 43 rozporządzenia pediatrycznego, wówczas informacje te powinny zostać uwidatnione w tekście.

### 2.3.3. B.3: Istotna korzyść terapeutyczna i/lub zaspokojenie potrzeby terapeutycznej

Na podstawie art. 6 ust. 2 <sup>(1)</sup>, art. 11 ust. 1 lit. c) <sup>(2)</sup> i art. 17 ust. 1 <sup>(3)</sup> rozporządzenia pediatrycznego, komitet pediatryczny będzie ocenił, czy można oczekiwać, że stosowanie produktu leczniczego albo poprzez jego stosowanie jako produktu dopuszczonego do obrotu, albo poprzez prowadzenie badań klinicznych u dzieci przyniesie istotną korzyść terapeutyczną u dzieci i/lub zaspokoi potrzebę terapeutyczną u dzieci, przy czym ocena ta odegra podstawową rolę w ustaleniu, czy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej uzyska pozytywną opinię lub czy zostanie przyznane zwolnienie.

Aby umożliwić komitetowi pediatrycznemu dokonanie oceny, wniosek powinien obejmować porównanie produktu leczniczego będącego przedmiotem wniosku z obecnymi metodami diagnostyki, zapobiegania lub leczenia chorób/stanów chorobowych będących przedmiotem przewidywanych wskazań do stosowania u dzieci, o których mowa w sekcji B.2.

Podczas rozważania istotnej korzyści terapeutycznej komitet pediatryczny weźmie pod uwagę charakter stanu chorobowego, który będzie leczony (objęty diagnostyką lub zapobieganiem), i dostępne dane na temat danego produktu leczniczego.

Na tej podstawie istotną korzyść terapeutyczną można ustalić na podstawie spełnienia jednego lub kilku z następujących warunków:

- a) uzasadnione oczekiwanie bezpieczeństwa i skuteczności dopuszczonego do obrotu lub nowego leku stosowanego w leczeniu pediatrycznego stanu chorobowego, gdy w obrocie nie jest dostępny żaden dopuszczony pediatryczny produkt leczniczy;
- b) spodziewana poprawa skuteczności w populacji pediatrycznej w porównaniu do obecnego standardu postępowania w leczeniu, diagnostyce lub zapobieganiu danemu stanowi chorobowemu;
- c) spodziewana poprawa bezpieczeństwa w odniesieniu do albo działań niepożądanych, albo potencjalnych błędów podawania leków w populacji pediatrycznej w porównaniu do obecnego standardu postępowania w leczeniu, diagnostyce lub zapobieganiu danemu stanowi chorobowemu;
- d) poprawa schematu dawkowania lub metody podawania (liczba dawek na dobę, podawanie doustne w porównaniu do dożylnego, skrócenie okresu leczenia), prowadząca do poprawy bezpieczeństwa, skuteczności lub stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych;
- e) dostępność nowej, istotnej klinicznie, właściwej dla danego wieku postaci produktu farmaceutycznego;

<sup>(1)</sup> Artykuł 6 ust. 2 rozporządzenia pediatrycznego przewiduje, że „podczas wykonywania swoich zadań Komitet Pediatryczny rozważa, czy proponowane badania mogą przynieść znaczącą korzyść terapeutyczną lub zaspokoić potrzebę terapeutyczną populacji pediatrycznej”.

<sup>(2)</sup> Artykuł 11 ust. 1 lit. c) przewiduje powód przyznania zwolnienia: „dany produkt leczniczy nie przedstawia znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia pacjentów pediatrycznych”.

<sup>(3)</sup> Artykuł 17 ust. 1 przewiduje opinię o planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej „[...] czy spodziewane korzyści terapeutyczne uzasadniają proponowane badania”.

- f) dostępność istotnej klinicznie, nowej wiedzy terapeutycznej dotyczącej stosowania produktu leczniczego w populacji pediatrycznej prowadzącego do poprawy skuteczności lub bezpieczeństwa produktu leczniczego w populacji pediatrycznej;
- g) odmienny mechanizm działania stanowiący potencjalną zaletę w populacji pediatrycznej, pod względem poprawy skuteczności lub bezpieczeństwa;
- h) dotychczasowe sposoby leczenia są niewystarczające i konieczne są metody alternatywne z udoskonalonym wskaźnikiem stosunku spodziewanej korzyści do ryzyka;
- i) spodziewana poprawa jakości życia dziecka.

Ponieważ mogą nie być dostępne lub mogą istnieć bardzo ograniczone doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego w populacji pediatrycznej we wczesnym etapie opracowywania produktu leczniczego, istotna korzyść terapeutyczna może również wynikać z właściwie uzasadnionych i prawdopodobnych założeń. W celu umożliwienia komitetowi pediatrycznemu dokonania oceny należy zbadać te założenia we wniosku na podstawie uzasadnionych argumentów i właściwego piśmiennictwa. Jeśli w tym wczesnym etapie opracowywania produktu leczniczego nie można uzasadnić istotnej korzyści terapeutycznej, komitet pediatryczny rozważy odpowiednio zwolnienie lub odroczenie.

Jeśli potrzeba terapeutyczna zostanie uwzględniona w spisie potrzeb terapeutycznych ustalonym przez komitet pediatryczny zgodnie z art. 43 rozporządzenia pediatrycznego, wniosek powinien zawierać odwołanie do tego spisu (<sup>1</sup>). Jeśli wnioskodawca uzna, że proponowane pediatryczne prace rozwojowe będą spełniać potrzebę terapeutyczną i ta potrzeba terapeutyczna nie będzie jeszcze uwzględniona w spisie ustalonym przez komitet pediatryczny, należy przedstawić wystarczające informacje wyjaśniające to założenie.

#### 2.4. Część C: Wnioski o zwolnienie dla określonego produktu

Zwolnienie może zostać wydane w odniesieniu do albo jednej, albo większej liczby określonych podgrup populacji pediatrycznej bądź też w odniesieniu do jednego lub większej liczby określonych wskazań terapeutycznych, lub w odniesieniu do połączenia ich obu (art. 11 ust. 2 rozporządzenia pediatrycznego). W wnioskach o zwolnienie dla określonego produktu należy wyraźnie zdefiniować ich zakres w odniesieniu do podgrupy pediatrycznej i wskazań.

Ponieważ zwolnienia mogą później zostać wykorzystane do spełnienia, w całości lub w części, wymagań drugiego ustępu art. 8 rozporządzenia pediatrycznego, należy wskazać drogę podania i postać farmaceutyczną.

##### 2.4.1. C.1: Zwolnienie dla klasy produktów

Może nie być konieczne zwolnienie dla określonego produktu w celu spełnienia wymagań art. 7 i 8 rozporządzenia pediatrycznego, jeśli wskazanie terapeutyczne i podgrupa populacji

pediatrycznej zostały już objęte zwolnieniem dla klasy produktów (<sup>2</sup>). W przypadku częściowego ujęcia wymagań art. 7 i 8 rozporządzenia pediatrycznego przez zwolnienie dla klasy produktów, jednak istnienia konieczności spełnienia wymagań przez zwolnienie dla określonego produktu, w określenu zakresu zwolnienia dla określonego produktu należy powołać się na zwolnienie dla klasy produktów.

Przedsiębiorstwa zachęca się do informowania komitetu pediatrycznego o udostępnieniu nowych informacji, które sugerują weryfikację zwolnienia dla klasy produktów lub zwolnienia dla określonego produktu zgodnie z art. 14 ust. 2 rozporządzenia pediatrycznego.

##### 2.4.2. C.2: Podstawy zwolnienie dla określonego produktu

Podstawy zwolnienia określono w art. 11 rozporządzenia pediatrycznego.

##### 2.4.2.1. C.2.1: Określony produkt leczniczy lub określona klasa produktów leczniczych mogą się stać nieskuteczne lub niebezpieczne w części lub całości populacji pediatrycznej

W art. 11 ust. 1 lit. a) rozporządzenia pediatrycznego przewidziano następującą określoną podstawę dla przyznania zwolnienia: „prawdopodobne jest, iż dany produkt leczniczy lub klasa produktów leczniczych są nieskuteczne lub nie są bezpieczne dla części lub całości populacji pediatrycznej”. Na tej podstawie wniosek o zwolnienie może się opierać na dowodach braku skuteczności w populacjach pediatrycznych. We wniosku należy uwzględnić, w odniesieniu do różnych podgrup pediatrycznych, ciężkość stanu chorobowego/choroby i dostępność innych metod, zgodnie z określeniem w części B. Należy przedłożyć wszelkie dostępne dowody (z odwołaniem do informacji w części B) opisujące brak skuteczności w populacji pediatrycznej jako całości lub w podgrupach, odpowiednio do sytuacji. Uzasadnienie powinno się opierać na skutkach obserwowanych na nieklinicznych modelach oraz podczas przedklinicznych badań, o ile są dostępne.

Uzasadnienie zwolnienia na podstawie dowodów braku bezpieczeństwa produktu może się różnić w zależności od istniejącego doświadczenia ze stosowaniem produktu, ponieważ do pełnego scharakteryzowania parametrów bezpieczeństwa produktu leczniczego dochodzi na ogół dopiero po wprowadzeniu produktu do obrotu. Uzasadnienie dla zwolnienia na tej podstawie może obejmować właściwości farmakologiczne produktu lub klasy produktów, wyniki badań przedklinicznych, badań klinicznych lub dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wnioskodawca powinien określić, czy został stwierdzony określony problem z bezpieczeństwem lub podejrzewa się jego istnienie.

We wczesnym etapie prac rozwojowych nie będzie akceptowany brak jakichkolwiek dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności stosowania w populacji pediatrycznej jako jedyne uzasadnienie dla zwolnienia.

(<sup>1</sup>) W art. 43 rozporządzenia pediatrycznego przewidziano publikację spisu przez EMA najpóźniej do 26 stycznia 2010 r.

(<sup>2</sup>) Zwolnienia dla klasy produktów będą podawane do publicznej wiadomości na stronach internetowych EMA, zgodnie z art. 12 i 25 ust. 7 rozporządzenia pediatrycznego.

2.4.2.2. C.2.2: Choroba lub stan chorobowy, do stosowania w których dany produkt leczniczy lub klasa produktów jest przeznaczony, występuje tylko w populacjach dorosłych

W art. 11 ust. 1 lit. b) rozporządzenia pediatrycznego przewidziano następującą określoną podstawę dla przyznania zwolnienia: „choroba lub stan, do leczenia których dany produkt leczniczy lub klasa produktów jest przeznaczony, występuje tylko w populacjach dorosłych”. Uzasadnienie na tej podstawie może opierać się na szczegółowym omówieniu wskaźnika zachorowalności lub wskaźnika chorobowości danej choroby w różnych populacjach. W przypadku zwolnień obejmujących całą populację pediatryczną w uzasadnieniu należy szczególnie skoncentrować się na najwcześniejszym etapie pojawienia się stanu chorobowego/choroby. W przypadku zwolnień obejmujących określone podgrupy w uzasadnieniu należy się skoncentrować na wskaźniku zachorowalności lub wskaźniku chorobowości w poszczególnych podgrupach pediatrycznych określonych w części B.

2.4.2.3. C.2.3: Dany produkt leczniczy nie przedstawia znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia pacjentów pediatrycznych

W art. 11 ust. 1 lit. c) rozporządzenia pediatrycznego przewidziano następującą określoną podstawę dla przyznania zwolnienia: „dany produkt leczniczy nie przedstawia znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia pacjentów pediatrycznych”. Uzasadnienie dla zwolnienia na tej podstawie może opierać się na braku istotnej korzyści terapeutycznej.

W przypadku wnioskowania o zwolnienie na podstawie braku istotnej korzyści terapeutycznej, w szczególności gdy wnioski są składane przed udostępnieniem danych z badań klinicznych, uzasadnienie dla zwolnienia może opierać się na szczegółowym omówieniu istniejących metod leczenia, a także na ekstrapolacjach danych z badań przedklinicznych lub z badań klinicznych dotyczących osób dorosłych, jeśli są dostępne.

## 2.5. Część D: Plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

2.5.1. D.1: Ogólna strategia proponowana dla pediatrycznych prac rozwojowych

Podczas gdy część B dotyczy ogólnych prac rozwojowych nad produktem leczniczym, w tym prac rozwojowych dotyczących populacji dorosłych, jak również informacji na temat stanów chorobowych, w części D należy się skoncentrować konkretnie na pracach rozwojowych nad stosowaniem produktu leczniczego w populacji pediatrycznej.

2.5.1.1. D.1.1: Wskazanie do stosowania w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

Należy określić proponowane wskazania w populacji pediatrycznej do celów planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, obejmujące odpowiednio część podgrup lub wszystkie podgrup. W tej części należy określić, czy produkt leczniczy jest przeznaczony do diagnostyki, zapobiegania czy leczenia danych chorób/stanów chorobowych.

2.5.1.2. D.1.2: Wybrane grupy wiekowe

Plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej powinien obejmować wszystkie podgrupy populacji pediatrycznej, które nie są objęte zwolnieniem. Należy uzasadnić przedziały wiekowe, które zostaną objęte badaniami i które mogą być zmienne w zależności od farmakologii produktu, objawów stanu chorobowego w poszczególnych grupach wiekowych i innych czynników. O ile nie będzie uzasadnione co innego, we wniosku powinno zawierać się odwołanie do klasyfikacji wiekowej określonej w wytycznej E11 ICH/CHMP. Jednak te klasy wiekowe są szerokie i mogą obejmować różne poziomy dojrzałości. Poza wiekiem, klasyfikacja populacji pediatrycznej może opierać się na innych zmiennych, takich jak wiek ciążowy, etapy dojrzewania płciowego i czynność nerek.

2.5.1.3. D.1.3: Informacje na temat jakości, dane przedkliniczne i kliniczne.

We wniosku należy przedstawić rozwój produktu leczniczego, z uwzględnieniem farmaceutycznych prac rozwojowych w zakresie istotnym dla pediatrycznych prac rozwojowych i ich wyników, o ile są dostępne. Należy również przedstawić zarys badań planowanych do przeprowadzenia z udziałem dorosłych. Może to mieć postać podsumowania w stylu „broszury badacza”. Nie jest konieczne przedstawienie pełnych sprawozdań z podjętych badań przedklinicznych i klinicznych, jednak powinny być one udostępniane na żądanie. We wniosku należy uwzględnić wszelkie istniejące wytyczne/porady naukowe i uzasadnić wszelkie odchylenia od nich w pracach rozwojowych.

Dodatkowo wniosek powinien obejmować weryfikację wszelkich informacji na temat stosowania produktu w populacji pediatrycznej, z odniesieniami do piśmiennictwa naukowego i medycznego lub do innych istotnych informacji, takich jak doniesienia dotyczące stosowania nieuwzględnionego w etykietach lub w pozwoleniach bądź też przypadkowego narażenia, jak również znanych skutków stosowania całej klasy produktów.

2.5.2. D.2: Strategia dotycząca aspektów jakości

W tej sekcji należy omówić aspekty chemiczne, farmaceutyczne, biologiczne i biofarmaceutyczne związane z podawaniem produktu we właściwych podgrupach pediatrycznych. W tym omówieniu zostanie uwzględniony rozwój farmaceutyczny produktu, a poza zwykłymi wymaganiami dotyczącymi rozwoju farmaceutycznego należy w nim omówić takie krytyczne zagadnienia, jak:

- zapotrzebowanie na określone postacie produktu farmaceutycznego lub postacie farmaceutyczne w wybranych grupach wiekowych i omówienie korzyści ze stosowania wybranej postaci produktu farmaceutycznego lub postaci farmaceutycznej,
- skład jakościowy i ilościowy, jeśli jest dostępny,
- dostępność/ramy czasowe prac rozwojowych nad postacią farmaceutyczną właściwą dla określonego wieku,
- potencjalne problemy związane z postacią produktu farmaceutycznego (np. nadawanie się substancji pomocniczych do stosowania w populacji pediatrycznej),
- podawanie leku podgrupom pediatrycznym (np. stosowanie określonych urządzeń do podawania, możliwość mieszania z pokarmami, przewidywane systemy zamykania pojemników itp.),

— stopień akceptacji postaci produktu farmaceutycznego (w tym akceptacji jej smaku) — tj. jego „nadawanie się do wybranego celu”, uzasadniony z fizykochemicznego, biologicznego i fizjologicznego punktu widzenia. W przypadku gdy nie będzie możliwe opracowanie postaci produktu farmaceutycznego, która będzie właściwa i możliwa do akceptacji w ramach stosowania w pediatrii na skalę przemysłową, we wniosku należy określić, w jaki sposób ma on ułatwić przygotowanie w aptece *ex tempore* określonej gotowej do stosowania pediatrycznej postaci produktu farmaceutycznego.

Dodanie wskazań pediatrycznych może doprowadzić do zapotrzebowania na nową postać farmaceutyczną lub nową moc dawki, na przykład płynną zamiast tabletek lub tabletek o nowej mocy dawki, ponieważ istniejąca postać farmaceutyczna lub moc dawki mogą nie nadawać się do stosowania u wszystkich lub w części danych populacji pediatrycznych. Oznacza to, że w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zawsze należy omówić nadawanie się do stosowania istniejących postaci farmaceutycznych/mocy dawki. Należy uwzględnić wszelkie różnice etniczne lub kulturowe wpływające na drogę podawania, akceptowane postacie farmaceutyczne i substancje pomocnicze.

#### 2.5.3. D.3: Strategia dotycząca aspektów przedklinicznych

W tej sekcji należy omówić strategię rozwoju przedklinicznego, który jest konieczny w uzupełnieniu do klasycznego rozwoju przedklinicznego lub istniejących już danych. Jeśli dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi i wcześniejsze badania na zwierzętach zostaną uznane za niewystarczające do zapewnienia prawdopodobnych parametrów bezpieczeństwa w zamierzonej pediatrycznej grupie wiekowej, należy rozważyć w sposób indywidualny przeprowadzenie badań na młodych zwierzętach. Należy rozważyć następujące elementy, biorąc pod uwagę istniejące wytyczne naukowe:

- farmakologia:
  - zapotrzebowanie na udowodnienie koncepcji stosowania w populacjach pediatrycznych, na przykład z użyciem przedklinicznych modeli *in vitro* i/lub *in vivo*,
  - zapotrzebowanie na badania farmakodynamiczne (np. w celu określenia zależności farmakodynamicznego punktu końcowego od dawki, jeśli istnieje niezawodny model zwierzęcy umożliwiający uzasadnienie wyboru najwłaściwszego gatunku zwierząt do potencjalnych badań na młodych zwierzętach),
  - zapotrzebowanie na farmakologię bezpieczeństwa (badania z użyciem modeli przedklinicznych *in vitro* i/lub *in vivo* w celu dokonania oceny określonej funkcji układu fizjologicznego),
- farmakokinetyka:
  - zapotrzebowanie na określone badania z uzasadnieniem najwłaściwszego gatunku do potencjalnych badań na młodych zwierzętach,
- toksykologia:
  - zapotrzebowanie na określone badania toksyczności, w tym dotyczące toksykokinetyki na młodych zwierzętach,
  - zapotrzebowanie na badania toksyczności w celu dokonania oceny określonych punktów końcowych, np.

neurotoksyczności, immunotoksyczności lub nefrotoksyczności w określonej fazie rozwojowej,

- zapotrzebowanie na dodatkowe badania tolerancji miejscowej, np. w przypadku postaci farmaceutycznych do stosowania miejscowego.

#### 2.5.4. D.4: Strategia dotycząca aspektów klinicznych

W tej sekcji należy omówić i uzasadnić strategię klinicznego rozwoju pediatrycznego w porównaniu do rozwoju standardowego (z uwzględnieniem prac rozwojowych u dorosłych i w relacji do istniejących danych).

W tej sekcji należy przedstawić ogólne podejście kliniczne uzasadniające rozwój produktu we wskazaniach przedstawionych w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i w podgrupach wiekowych. Powinno to obejmować krytyczne aspekty projektu badania i przedstawienie mocy dawek i ograniczeń proponowanego rozwoju klinicznego. Powinno również uwzględniać dostosowanie punktów końcowych do wieku (rzeczywisty projekt każdego indywidualnego badania należy opisać w sekcji D5). Należy podać szczegółowe dane dotyczące postaci produktu farmaceutycznego przeznaczonego do zastosowania oraz omówić plany powiązań pomiędzy różnymi postaciami produktu farmaceutycznego.

W części dotyczącej strategii należy omówić we wniosku możliwą ekstrapolację danych dotyczących osób dorosłych na pacjentów pediatrycznych, jak również ze starszych grup wiekowych na młodsze. Należy wyjaśnić współzależność (pod względem powszechnie wykonywanych badań, danych i ram czasowych) pomiędzy pracami rozwojowymi u dorosłych i w populacjach pediatrycznych.

We wniosku należy przedstawić uzasadnienie dla wybranego dawkowania, wybranych postaci produktu farmaceutycznego i wybranych dróg podania. W omówieniu należy uwzględnić, które dane są potrzebne do przeprowadzenia badań, tak aby można było dokonać powiązania z ramami czasowymi badań w ogólnym planie prac rozwojowych.

We wniosku należy uzasadnić, że pacjenci przeznaczeni do włączenia do badań są reprezentatywni dla populacji, w której produkt będzie stosowany. Badania powinny być wykonywane na najmniej wrażliwych grupach, o ile to będzie możliwe (tj. raczej z udziałem dorosłych niż dzieci, raczej z udziałem starszych dzieci niż młodszych). Jeśli wyników nie da się ekstrapolować na młodsze grupy, należy to uzasadnić.

O ile to będzie właściwe, należy rozważyć następujące aspekty:

- badania farmakodynamiczne:
  - różnice farmakodynamiczne pomiędzy populacjami dorosłych a pediatryczną (np. wpływ dojrzewania receptorów i/lub układów),
  - ekstrapolacja z różnych populacji (z grup wiekowych osób dorosłych i/lub starszych pediatrycznych grup wiekowych), w tym w stosownych przypadkach stosowanie modelowania farmakodynamicznego,
  - zapotrzebowanie na określone badania w pewnych grupach wiekowych,
  - omówienie wszelkich biomarkerów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych,
  - zastosowanie podejścia farmakodynamicznego, w szczególności gdy nie można oznaczyć farmakokinetyki,



- badania farmakokinetyczne:
  - możliwość ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa z grup wiekowych osób dorosłych lub starszych pediatrycznych grup wiekowych na podstawie farmakokinetyki,
  - możliwość zastosowania rozszanego próbkowania farmakokinetycznego,
  - zastosowanie badań farmakokinetycznych/farmakodynamicznych w celu powiązania skuteczności i bezpieczeństwa u dorosłych lub w starszej grupie wiekowej,
  - możliwość udokumentowania danych farmakokinetycznych w niektórych grupach wiekowych przy użyciu informacji dotyczących innych populacji lub ekstrapolowania farmakokinetyki z innych populacji,
  - omówienie grup wiekowych, w których konieczne są szersze zakrojone badania, np. ze względu na spodziewaną wysoką zmienność kinetyczną,
  - zastosowanie farmakokinetyki populacyjnej,
  - możliwość ekstrapolacji interakcji, zaburzeń czynności narządów i efektów farmakogenetycznych oraz zapotrzebowanie na określone badania,
- badania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania:
  - omówienie zapotrzebowania na określone badania ustalające dawkę,
  - omówienie problemów istotnych we wszystkich proponowanych badaniach, takich jak stosowanie placebo lub czynnej kontroli, odpowiednie do wieku punkty końcowe, stosowanie markerów zastępczych, stosowanie alternatywnego projektu i alternatywnej analizy badań, potencjalne zapotrzebowanie na krótkotrwałe i krótkotrwałe badania bezpieczeństwa stosowania i potencjalnych zagrożeń według grup wiekowych,
  - w przypadku istnienia zatwierzonego planu zarządzania ryzykiem w UE dotyczącego produktu, który został już dopuszczony do stosowania w populacji dorosłych, podczas opracowywania planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej należy wziąć pod uwagę wszelkie działania mające na celu minimalizację ryzyka właściwe dla populacji pediatrycznej. W przypadku zawarcia w planie zarządzania ryzykiem w UE badań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych obejmujących populację pediatryczną, powinny się do nich również znajdować odniesienia w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej,

w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej należy bezwzględnie omówić zapotrzebowanie na długotrwałe badania bezpieczeństwa stosowania w populacji pediatrycznej. W przypadku uznania takich badań za konieczne należy również przedstawić szczegółowe dane w planie zarządzania ryzykiem w UE lub w jego aktualizacji, złożonych w chwili składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jednak z zasady nie będą one wchodzić w skład zatwierzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Wreszcie, należy omówić działania proponowane w celu ochrony populacji pediatrycznej w trakcie prac rozwojowych, na przykład stosowanie mniej inwazyjnych metod, korzystanie z komisji monitorującej dane i bezpieczeństwo w przypadku pewnych badań i problemy związane z wykonalnością proponowanych badań (np. rekrutacja lub ilość pobieranej krwi w porównaniu do objętości krwi).

#### 2.5.5. D.5: Działania na rzecz prac rozwojowych w populacji pediatrycznej

Należy zauważyć, że ta sekcja, łącznie z sekcją D.5.1 i częścią E, ma znaczenie krytyczne dla opracowania opinii komitetu pediatrycznego, a w związku z tym dla decyzji EMEA w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

##### 2.5.5.1. D.5.1: Ogólna tabela podsumowująca wszystkie zaplanowane i/lub trwające badania przedkliniczne i kliniczne

Chociaż przyznaje się, że proponowane ramy czasowe działań w ramach planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej będą miały charakter szacunkowy, zwłaszcza w przypadku produktów leczniczych we wczesnych etapach rozwojowych, należy zauważyć, że ta sekcja ma znaczenie krytyczne dla opracowania opinii komitetu pediatrycznego a następnie decyzji EMEA w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Należy zamieścić tabelę przedstawiającą przegląd wszystkich zaplanowanych działań i/lub działań będących w toku, obejmujących stosowanie w populacji pediatrycznej.

W tabeli należy przedstawić ramy czasowe działań ujętych w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. Szczególny nacisk należy położyć na terminy działań w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, wobec prac rozwojowych dla dorosłych, określone na przykład w wytycznej ICH/CHMP (E11). Należy przedstawić przewidywane terminy wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu objętych art. 7, 8 i 30 rozporządzenia pediatrycznego i do tych wniosków powinny się odnosić terminy działań w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. We wniosku należy przedstawić ramy czasowe wszczęcia i zakończenia każdego działania, z podaniem określonych dat. Wniosek powinien obejmować propozycję wystarczająco długiego czasu na nieprzewidziane okoliczności, aby można było zakończyć, przeanalizować i opracować sprawozdania na temat badań, które mają zostać objęte wnioskiem.

##### 2.5.5.2. D.5.2: Zarys każdego planowanego i/lub toczonego się badania i etapy rozwoju farmaceutycznego

Badania, które powinny zostać tu w skrócie przedstawione, w znacznej mierze zależą od proponowanej strategii wspomnianej w sekcji D.2, w związku z czym podane poniżej przykłady nie są wyczerpujące.

Jeśli podstawą dla produktu pediatrycznego stanowi dopuszczony do obrotu produkt dla dorosłych, z prostym zmniejszeniem zawartości substancji czynnej lub zmniejszeniem podawanej ilości, wówczas badania z zakresu rozwoju farmaceutycznego mogą być minimalne w kontekście planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. W innym wypadku, jeśli strategia zakłada stworzenie nowej postaci farmaceutycznej (np. nowej postaci dawkowania lub owej drogi podawania), wówczas mogą być konieczne szersze zakrojone badania z zakresu rozwoju farmaceutycznego. W każdym wypadku na etapie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie wymagany pełny zakres badań z zakresu rozwoju farmaceutycznego w celu potwierdzenia jednorodności i stabilności procesu i produktu. Dostępne są wytyczne Agencji w tej dziedzinie, na podstawie których należy podjąć decyzję o tym, jakie badania mogą być istotne w ramach strategii proponowanej w sekcji D.2.

Proponowane badania o szczególnym znaczeniu dla opracowywania produktów pediatrycznych mogą obejmować:

- zgodność i stabilność w obecności właściwych, popularnych pokarmów i napojów, zwłaszcza jeśli pokarm jest wykorzystywany do ułatwienia podawania postaci farmaceutycznej,
- zgodność z systemami podawania np. z wyrobami medycznymi,
- maskowanie lub akceptowalność smaku.

#### 2.5.5.3. D.5.3: Streszczenie/zarys protokołu każdego planowanego i/lub trwającego przedklinicznego badania klinicznego

Konieczne jest podanie informacji wystarczających do rzetelnego opisu badania klinicznego, za istotne uważa się na przykład:

- rodzaj badania,
- cel(-e),
- badany układ/gatunek,
- metodę podawania,
- okres podawania.

#### 2.5.5.4. D.5.4: Streszczenie/zarys protokołu każdego planowanego i/lub toczącego się badania klinicznego

Następujące informacje należy podać jako istotne, w zależności od badania, i jako właściwe w zależności od fazy prac rozwojowych nad produktem:

- rodzaj badania,
- projekt badania,
- rodzaj kontroli (placebo lub czynna kontrola z dawką, która będzie stosowana) i uzasadnienie,
- lokalizacja (regiony),
- badane produkty; schemat dawkowania; droga podawania,
- cel(-e) badania,
- liczba uczestników (M/K), ich wiek, liczba na każdą z grup wiekowych wg ICH lub inną z właściwych grup wiekowych,
- czas trwania leczenia, w tym czas trwania wszelkich obserwacji po leczeniu,
- główne kryteria włączenia/wyłączenia,
- parametry lub punkty końcowe (pierwotne, wtórne),
- liczebność próby (mniej lub bardziej szczegółowo, w zależności od sytuacji),
- obliczenie mocy statystycznej: opis spodziewanej wielkości badanego skutku,
- opcje w przypadku problemów z rekrutacją, analizy z przebiegu badania i zasady przerywania badania,
- metody statystyczne (metody statystyczne stosowane do porównań pomiędzy grupami pod względem podstawowego punktu końcowego i do przeprowadzenia dodatkowych analiz, o ile będą istotne).

## 2.6. Część E: Wnioski o odroczenie

Zgodnie z art. 20 ust. 1 rozporządzenia pediatrycznego, równocześnie ze składaniem planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej można złożyć wniosek o odroczenie rozpoczęcia lub zakończenia niektórych lub wszystkich działań określonych w tym planie.

Z odwołaniem się do ram czasowych określonych w sekcji D.5.1, w każdym wniosku o odroczenie rozpoczęcia lub zakończenia działań należy wyraźnie określić, do którego wskazania, do której drogi podawania i do której postaci farmaceutycznej odnoszą się odroczone ramy czasowe. We wniosku o odroczenie należy określić grupę wiekową, której dotyczy. Jeśli chodzi o ramy czasowe, należy podać określone miesiące i lata, przy czym ramy czasowe można również wyrażać w odniesieniu do prac rozwojowych u dorosłych.

Wnioski o odroczenie powinny być uzasadnione z naukowego i technicznego punktu widzenia lub z punktu widzenia związanego ze zdrowiem ludności; rozporządzenie pediatryczne wymaga przyznania odroczenia, gdy:

- właściwe jest przeprowadzenie badań z udziałem dorosłych przed rozpoczęciem badań w populacji pediatrycznej,
- przeprowadzenie badań w populacji pediatrycznej zajmie dłużej niż przeprowadzenie badań u dorosłych.

Do innych przykładów naukowego i technicznego uzasadnienia odroczenia mogą należeć uznanie za konieczne uzyskanie dodatkowych danych przedklinicznych lub istnienie znacznych problemów z jakością, które obecnie uniemożliwiają prace rozwojowe nad danymi postaciami produktu farmaceutycznego.

## 2.7. Część F: Załączniki

Załączniki do wniosku powinny obejmować następujące dokumenty, jeśli są dostępne:

- piśmiennictwo (tj. opublikowana literatura),
- broszura badacza,
- najnowszy, zatwierdzony plan zarządzania ryzykiem w UE dotyczący produktu dopuszczonego już do obrotu.

## 2.8. Modyfikacja zatwierdzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

Plany badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej powinny być składane wcześniej w trakcie prac rozwojowych nad produktem, tak aby badania zostały przeprowadzone w populacji pediatrycznej, w stosownych przypadkach, przed złożeniem wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Takie wczesne złożenie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zapewni wczesne podjęcie dialogu pomiędzy wnioskodawcą a Komitetem Pediatrycznym. Ponieważ opracowywanie produktów leczniczych jest procesem dynamicznym, zależnym od wyników prowadzonych obecnie badań, w art. 22 rozporządzenia pediatrycznego przewidziano możliwość zmodyfikowania zatwierdzonego planu w razie potrzeby (<sup>1</sup>).

(<sup>1</sup>) W art. 22 rozporządzenia pediatrycznego stwierdzono: „Jeżeli po uzyskaniu decyzji zatwierdzającej plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej wnioskodawca napotka trudności w jego realizacji, skutkiem których plan stanie się niewykonalny lub przestanie być właściwy, wnioskodawca może zaproponować zmiany albo wnieść do Komitetu Pediatrycznego wniosek o zwolnienie lub odroczenie, podając szczegółowe przyczyny. [...]”.

Złożenie wniosku proponującego zmiany w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub wniosku o zwolnienie lub odroczenie będzie szczególnie ważne, jeśli nowe informacje będą mogły mieć wpływ na charakter lub terminy prowadzenia jednego z kluczowych działań wyraźnie podkreślanych w decyzji EMEA dotyczącej planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

W przypadku wniosku o modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, treść wniosku powinna mieć tę samą strukturę, jak początkowy wniosek o zgodę na plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, należy tylko wypełnić odpowiednie sekcje uzasadniające zmianę. We wniosku musi być zawarte odwołanie do poprzedniej decyzji w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

### 3. SEKCJA 2: WYKONYWANIE SPRAWDZANIA ZGODNOŚCI

Wymagania art. 7 i 8 rozporządzenia pediatrycznego oraz wnioski o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii (przewidziane w art. 30 rozporządzenia pediatrycznego) stanowią przedmiot sprawdzania zgodności przez właściwe organy. To sprawdzanie zgodności opisano w art. 23 i 24 rozporządzenia pediatrycznego. Artykuł 23 określa terminy wykonywania sprawdzania zgodności oraz możliwość opinii komitetu pediatrycznego w sprawie zgodności, a także wyjaśnia, kiedy można wnioskować o taką opinię i kto może o nią wnioskować. Zgodnie z art. 23 ust. 3 akapit drugi, państwa członkowskie uwzględniają opinię komitetu pediatrycznego. Artykuł 23 nie przewiduje ponownego badania opinii komitetu pediatrycznego w sprawie zgodności.

Jeden standard zgodności jest sprawdzany przez właściwe organy w dwuetapowym procesie:

- etap pierwszy: zgodnie z art. 23 zgodność sprawdza się w chwili stwierdzania ważności wniosków zgodnie z art. 7, 8 i 30 rozporządzenia pediatrycznego. Niezgodność tych wniosków będzie prowadzić do stwierdzenia nieważności wniosku,
- etap drugi: zgodnie z art. 24 rozporządzenia pediatrycznego, wykrycie niezgodności w trakcie przeprowadzania oceny naukowej ważnego wniosku doprowadzi do niewłączenia do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oświadczenia stwierdzającego zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3, i produkt nie będzie się kwalifikować do nagród i zachęt przewidzianych w art. 36, 37 i 38 rozporządzenia pediatrycznego.

Ustalenie zgodności w obu opisanych powyżej etapach będzie obejmować sprawdzenie:

- czy dokumenty złożone zgodnie z art. 7 ust. 1 rozporządzenia pediatrycznego obejmują wszystkie podgrupy populacji pediatrycznej,
- w przypadku wniosków objętych art. 8 rozporządzenia pediatrycznego, czy dokumenty złożone zgodnie z art. 7 ust. 1 obejmują dotychczasowe i nowe wskazania, postacie farmaceutyczne i drogi podania, i
- w przypadku produktów leczniczych z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, czy wszystkie działania w tym planie (badania i ramy czasowe) proponowane w celu dokonania oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego we wszystkich właściwych podgrupach populacji pediatrycznej, w tym wszelkie działania mające na celu

dostosowanie postaci produktu leczniczego w taki sposób, aby jej stosowanie było w większym stopniu akceptowane, prostsze, bezpieczniejsze lub skuteczniejsze w różnych podgrupach populacji pediatrycznej, zostały wykonane zgodnie z decyzją w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

W przypadku gdy pediatryczne prace rozwojowe trzeba przerwać, na przykład ze względów bezpieczeństwa, należy wnioskować o modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub o zwolnienie. Każda modyfikacja planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej powinna zostać dokonana przed złożeniem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Jeśli w chwili oceny danych wygenerowanych w wyniku uzgodnionego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zostanie wykazane, że badania nie zostały przeprowadzone zgodnie z decyzją w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, zgodność nie zostanie potwierdzona i do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie zostanie włączone oświadczenie stwierdzające zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego.

Zgodność można ocenić tylko wtedy, gdy zostaną przedstawione pełne sprawozdania z badań. W celu ułatwienia pracy właściwych organów oraz, gdy będzie to stosowne, komitetu pediatrycznego przy podejmowaniu opinii o zgodności, zachęca się do przedstawienia sprawozdania na temat zgodności w chwili złożenia wniosku. Jeśli o opinię komitetu pediatrycznego zwraca się wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zmianę zgodnie z art. 23 ust. 2 lit. a), przed złożeniem wniosku zostanie do niego dołączona kopia tej opinii, zgodnie z przepisami art. 23 ust. 2 akapit ostatni.

W przypadku produktów leczniczych podlegających art. 7 lub 8, sprawozdanie na temat zgodności powinno wskazywać w postaci tabeli, w jaki sposób każda podgrupa populacji pediatrycznej, a w przypadku wniosków podlegających art. 8 rozporządzenia pediatrycznego, w jaki sposób każde z dotychczasowych i nowych wskazań, postaci farmaceutycznych i dróg podania, zostały ujęte w dokumentach, o których mowa w art. 7 ust. 1 rozporządzenia pediatrycznego. Należy zamieścić oddzielną tabelę obejmującą decyzję o planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub zmianie, stanowisko wnioskodawcy w sprawie zgodności z kluczowymi elementami oraz, jeśli zostanie złożone z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, odniesienie w przypadku każdego kluczowego elementu planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej do lokalizacji we właściwym module w takim wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W przypadku modyfikacji planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, tabela powinna się opierać na ostatniej decyzji Agencji.

Należy zauważyć, że:

- odpowiedni właściwy organ lub Agencja dokonają szczegółowego sprawdzenia każdego kluczowego elementu decyzji EMEA w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej z tym, co rzeczywiście zostało złożone,
- ze względu na to, że decyzja w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej będzie obejmować minimalne elementy krytyczne dla każdego z działań, wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zmianę będzie zobowiązany do zachowania zgodności z każdym punktem,

- jeśli decyzja EMEA w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej będzie obejmować działania określone z użyciem sformułowań warunkowych, np. „mogłoby” lub „takie jak”, wówczas zgodność może być potwierdzona nawet wtedy, gdy te działania nie zostaną przeprowadzone w sugerowany sposób,
- w przypadku opinii komitetu pediatrycznego o zgodności według art. 23 rozporządzenia pediatrycznego, w opinii tej będą wyraźnie określone podstawy akceptacji lub niestwierdzenia zgodności.

W przypadku gdy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej nie obejmuje żadnego badania zakończonego przed wejściem w życie rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, oświadczenie stwierdzające zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego, będzie miało następującą treść: „Prace rozwojowe nad tym produktem są zgodne ze wszystkimi działaniami w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (numer referencyjny). Do celów wykonania art. 45 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, wszystkie badania w uzgodnionym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (numer referencyjny) zostały zakończone po wejściu w życie tego rozporządzenia”.

W przypadku gdy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej obejmuje pewne badania zakończone przed wejściem w życie rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, oświadczenie stwierdzające zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego, będzie miało następujące brzmienie: „Prace rozwojowe nad tym produktem są zgodne ze wszystkimi działaniami w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (numer referencyjny). Do celów wykonania art. 45 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, istotne badania w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zostały zakończone po wejściu w życie tego rozporządzenia”.

#### **4. SEKCJA 3: KRYTERIA OCENY ISTOTNOŚCI BADAŃ ROZPOCZĘTYCH PRZED WEJŚCIEM W ŻYCIE I ZAKOŃCZONYCH PO WEJŚCIU W ŻYCIE ROZPORZĄDZENIA PEDIATRYCZNEGO**

##### **4.1. Wprowadzenie**

W przypadku badań rozpoczętych przed wejściem w życie rozporządzenia pediatrycznego<sup>(1)</sup>, aby mogły one stanowić podstawę przyznania nagród i zachęt przewidzianych w art. 36, 37 i 38 rozporządzenia pediatrycznego, muszą zostać zakończone po wejściu tego rozporządzenia w życie i muszą zostać uznane za istotne (art. 45 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego).

W oświadczeniu stwierdzającym zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego, będzie wskazane, czy badania ujęte w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, które zostały rozpoczęte przed wejściem w życie rozporządzenia i zostały zakończone po jego wejściu w życie, uważa się za istotne w znaczeniu art. 45 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego.

##### **4.2. Kryteria oceny**

Zasadniczo istotność badań ustala się raczej na podstawie znaczenia klinicznego danych wygenerowanych w odniesieniu

do populacji pediatrycznej niż na podstawie liczby badań. W wyjątkowych przypadkach zbiór nieistotnych badań można uznać za istotne, jeśli można się spodziewać, że wyniki rozpatrywane łącznie dostarczą ważnych, istotnych klinicznie informacji.

Aby istotne badania kwalifikowały się do nagród i zachęt, o których mowa w art. 36, 37 i 38, muszą one zostać zakończone po wejściu w życie rozporządzenia pediatrycznego. Badanie zostanie uznane za zakończone, gdy odbędzie się ostatnia wizyta ostatniego pacjenta, w sposób przewidziany w najnowszej wersji protokołu (złożonego we właściwych organach), przy czym data zakończenia musi przypadać po dacie wejścia w życie rozporządzenia pediatrycznego. Otwarte przedłużenia badań, polegające na utrzymaniu leczenia włączonych pacjentów, nie będą uważane za kontynuowane po wejściu w życie rozporządzenia, jeśli przedłużenie takie nie było uwzględnione w protokole złożonym w odpowiednich właściwych organach.

Agencja lub właściwe organy ocenią znaczenie każdego z badań proponowanych w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, indywidualnie dla każdego przypadku. Jednak przedstawiono poniższe przykłady jako wytyczne do oceny znaczenia badania.

Za istotne będzie się zasadniczo uważać następujące typy badań:

- 1) porównawcze badania skuteczności (randomizowane/z aktywną kontrolą lub placebo);
- 2) badania mające na celu ustalenie dawek;
- 3) prospektywne badania bezpieczeństwa klinicznego, jeśli oczekuje się, że ich wyniki przyczynią się w istotny sposób do bezpiecznego stosowania produktu leczniczego w populacji pediatrycznej (obejmują one badania nad wzrostem i rozwojem);
- 4) badania mające na celu uzyskanie nowej, właściwej dla danego wieku, postaci produktu farmaceutycznego, jeśli oczekuje się, że postać produktu farmaceutycznego będzie miała znaczenie kliniczne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego w populacji pediatrycznej;
- 5) badania farmakokinetyczne/farmakodynamiczne: dobrze uzasadnione farmakokinetyczne/farmakodynamiczne badania kliniczne, jeśli mogą one dostarczyć istotnych danych, które pozwolą na uniknięcie konieczności przeprowadzenia badania skuteczności klinicznej, a w związku z czym zmniejszą liczbę dzieci, które byłoby trzeba włączyć do większego badania.

Aby badania mogły zostać uznane za istotne, powinny one obejmować wszystkie podgrupy pediatryczne, u których występuje dany stan chorobowy, jeśli nie są dostępne wystarczające dane, chyba że przyznano zwolnienie. Jednak w indywidualnych przypadkach badania przeprowadzone w pojedynczej podgrupie populacji pediatrycznej mogłyby zostać uznane za istotne, jeśli będą one wystarczająco szeroko zakrojone, lub jeśli przyczynią się one w istotny sposób do leczenia dzieci, lub jeśli zostaną przeprowadzone w podgrupie uważanej za szczególnie trudną do zbadania, na przykład w podgrupie noworodków. Jeśli będą już dostępne wystarczające dane dotyczące jednej lub większej liczby podgrup pediatrycznych, należy unikać powtarzania badań, w związku z tym niepotrzebne badania nie zostaną uznane za istotne.

<sup>(1)</sup> 26 stycznia 2007 r.