

II

(Sdělení)

SDĚLENÍ ORGÁNŮ A INSTITUCÍ EVROPSKÉ UNIE

KOMISE

Sdělení Komise – Pokyny k formě a obsahu žádostí o schválení nebo úpravu plánu pediatrického výzkumu a žádostí o zproštění povinnosti nebo odklady, k provádění kontroly souladu a kritériím pro posuzování významných studií

(2008/C 243/01)

1. ÚVOD

Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004⁽¹⁾ (dále jen „pediatrické nařízení“) vstoupilo v platnost dne 26. ledna 2007. Cílem pediatrického nařízení je usnadnit vývoj a dostupnost léčivých přípravků pro použití u pediatrické populace, zajistit, aby byly léčivé přípravky používané k léčbě pediatrické populace podrobovány vysoce kvalitnímu výzkumu a aby byly řádně registrovány pro použití u pediatrické populace, a zlepšit dostupné informace o použití léčivých přípravků u různých skupin pediatrické populace. Těchto cílů by mělo být dosaženo, aniž by byla pediatrická populace podrobována nadbytečným klinickým hodnocením a aniž by byla zdržována registrace léčivých přípravků pro jiné věkové populace.

Ke splnění těchto cílů stanoví pediatrické nařízení řadu požadavků pro farmaceutický průmysl s ohledem na vývoj nových léčivých přípravků a zavádí odměny pro farmaceutický průmysl za úplné dodržení požadavků na studie u dětí. Pediatrické nařízení zavádí nový typ registrace – registraci pro pediatrické použití – jako pobídku pro vývoj nepatentovaných léčiv pro děti. Pediatrické nařízení rovněž vytváří rámec pro řízení provádění pediatrického nařízení, včetně zřízení Pediatrického výboru v rámci Evropské agentury pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“).

Podle článku 10 pediatrického nařízení tyto pokyny stanoví podrobná pravidla týkající se formy a obsahu žádostí o schválení nebo úpravu plánu pediatrického výzkumu a žádostí o zproštění

povinnosti a odklady. Pokyny rovněž stanoví pravidla pro provádění kontroly souladu podle článku 23 a čl. 28 odst. 3 pediatrického nařízení⁽²⁾. Podle čl. 45 odst. 4 pediatrického nařízení pokyny stanoví hodnotící kritéria významu studií, které byly zahájeny před vstupem pediatrického nařízení v platnost a dokončeny po jeho vstupu v platnost⁽³⁾.

Definice, které jsou důležité pro tyto pokyny, jsou uvedeny ve směrnici 2001/83/ES, směrnici 2001/20/ES, nařízení (ES) č. 141/2000 a rovněž v pediatrickém nařízení. V těchto pokynech jsou mimoto použity následující výrazy a definice.

- a) **Stav:** jakákoli odchylka (odchylky) od normální stavby nebo funkce těla projevující se typickým souborem příznaků a symptomů (obvykle uznané zvláštní onemocnění nebo syndrom).
- b) **Indikace plánu pediatrického výzkumu:** navrhovaná indikace u pediatrické populace pro účely plánu pediatrického výzkumu v době předložení plánu pediatrického výzkumu. Měla by upřesňovat, zda je léčivý přípravek určen k diagnostice, prevenci nebo léčbě daného stavu.

⁽²⁾ V článku 10 pediatrického nařízení se uvádí: „Po konzultaci s členskými státy, agenturou a dalšími zúčastněnými stranami vypracuje Komise podrobná pravidla týkající se formy a obsahu, jimiž se žádosti o schválení nebo úpravu plánu pediatrického výzkumu a žádosti o zproštění povinnosti nebo odklady musí řídit, aby byly považovány za platné, a pravidla týkající se provádění kontroly souladu uvedené v článku 23 a v čl. 28 odst. 3.“

⁽³⁾ V čl. 45 odst. 4 pediatrického nařízení se uvádí: „Pro účely použití odstavce 3 vypracuje Komise za konzultací s agenturou pokyny pro stanovení hodnotících kritérií významu studií.“

⁽¹⁾ Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1.

- c) **Navrhovaná léčebná indikace:** léčebná indikace u dospělých osob a/nebo pediatrické populace navrhovaná v plánu pediatrického výzkumu v době jeho předložení.
- d) **Udělená léčebná indikace:** léčebná indikace u dospělých osob a/nebo pediatrické populace, která je zahrnuta v rozhodnutí o registraci. Toto je výsledkem posouzení údajů o jakosti, bezpečnosti a účinnosti předložených společně s žádostí o registraci.
- e) **Opatření:** jak je použito v čl. 15 odst. 2 pediatrického nařízení, zahrnuje studie, hodnocení, údaje a farmaceutický vývoj navrhované za účelem získání nových vědeckých údajů, jejichž účelem je zajistit, aby byly získány potřebné údaje pro určení podmínek, za nichž může být léčivý přípravek zaregistrován k léčbě pediatrické populace, včetně vývoje složení přiměřeného danému věku pro všechny podskupiny pediatrické populace, jichž se daný stav týká, jak je uvedeno v plánu pediatrického výzkumu.

2. ODDÍL 1: FORMA A OBSAH ŽÁDOSTÍ O SCHVÁLENÍ NEBO ÚPRAVU PLÁNU PEDIATRICKÉHO VÝZKUMU A ŽÁDOSTÍ O ZPROŠTĚNÍ POVINNOSTI A ODKLADY

2.1 Obecné zásady a forma

Připouští se, že se množství dostupných informací týkajících se žádostí o schválení nebo úpravu plánu pediatrického výzkumu a žádostí o zproštění povinnosti a odklady bude značně lišit v závislosti na tom, zda je léčivý přípravek ve fázi počátečního klinického vývoje, nebo zda je již registrován a výzkum se týká nového nebo rozšířeného použití. Jelikož by se pro žádosti týkající se plánů pediatrického výzkumu, zproštění povinnosti a odkladů měla použít stejná forma bez ohledu na fázi vývoje přípravku, nebude vždy možné poskytnout v některých oddílech žádosti úplné informace. V tomto případě je nutno v příslušném oddíle žádosti uvést, že údaje nebo informace nejsou k dispozici. Jsou-li však dostupné, měly by být v žádosti uvedeny veškeré informace, které jsou důležité pro hodnocení plánu pediatrického výzkumu, jakož i žádostí o odklady nebo zproštění povinnosti, bez ohledu na to, zda jsou pro daný přípravek příznivé či nepříznivé. To zahrnuje podrobné informace o jakémkoliv neúplné nebo přerušené farmakologicko-toxikologické zkoušce nebo klinické studii či hodnocení týkajících se léčivého přípravku a/nebo dokončených hodnocení, která se týkají indikací neuvedených v žádosti.

Stejnou formu žádosti je nutno použít při žádosti o schválení plánu pediatrického výzkumu, zproštění povinnosti, odklad nebo jejich kombinaci. K dispozici jsou různé části žádosti, jež odpovídají různým druhům žádostí:

- Část A: Správní informace a informace o přípravku,
- Část B: Celkový vývoj léčivého přípravku, včetně informací o stavech,
- Část C: Žádosti o zproštění povinnosti pro konkrétní přípravek,

— Část D: Plán pediatrického výzkumu,

— Část E: Žádosti o odklady,

— Část F: Přílohy.

Jelikož se používá stejná forma žádosti, některé oddíly žádosti nebudou na určité druhy žádostí použitelné.

Jediná žádost by měla pokrývat všechny podskupiny pediatrické populace, jak požaduje čl. 7 odst. 2 pediatrického nařízení, buď se zproštěním povinnosti, nebo plánem pediatrického výzkumu (s odkladem či bez něj). Žádosti týkající se přípravků spadajících do oblasti působnosti článku 8 pediatrického nařízení by měly zahrnovat stávající a nové indikace, lékové formy a cesty podání. V tomto případě by žádost měla obsahovat jeden celkový plán pediatrického výzkumu. Obdobně v případě, má-li být vyvinuto několik indikací současně, by žádost měla obsahovat pouze jeden celkový plán pediatrického výzkumu.

Pediatrická populace je v článku 2 pediatrického nařízení vymezena jako „část populace, která je ve věku mezi narozením a 18 lety“. Tím se rozumí až do věku 18 let, nikoli včetně. Pediatrická populace zahrnuje několik podskupin vymezených například v mezinárodních obecných zásadách⁽¹⁾: předčasně narození novorozenci a novorozenci narození v termínu ve věku od 0 do 27 dnů, kojenci od 1 měsíce do 23 měsíců, děti od 2 let do 11 let a mladiství od 12 do 18 let. Považuje-li se to však za vhodnější, je přípustné použití jiných podskupin, výběr podskupin je však nutno objasnit a odůvodnit.

Při vypracovávání plánů pediatrického výzkumu pro registraci pro pediatrické použití se osoby, které plán vypracovávají, vybízejí, aby uvážily možnou existenci léčebné potřeby léčivého přípravku v každé pediatrické podskupině.

S cílem usnadnit předkládání žádostí v praxi Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) zpřístupnila on-line formuláře, které dodržují strukturu těchto pokynů (k dispozici na adrese: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2 Část A: Správní informace a informace o přípravku

Připouští se, že v počáteční fázi vývoje přípravku nemusí být možné poskytnout úplné odpovědi na všechny oddíly části A žádosti. Je však nutno vyplnit všechny oddíly části A a nejsou-li informace k dispozici, je nutno to uvést.

2.2.1 A1: Jméno nebo název společnosti a adresa žadatele a kontaktní osoba

Je nutno uvést jméno a adresu žadatele o plán pediatrického výzkumu, zproštění povinnosti nebo odklad. Žadatelem může být právnická nebo fyzická osoba nebo společnost usazená v Evropském hospodářském prostoru. Je nutno uvést osobu, která je oprávněna jménem žadatele komunikovat s agenturou během řízení a po rozhodnutí agentury, pokud se tyto osoby liší.

⁽¹⁾ Obecné zásady E11 ICH k dispozici na adrese www.ich.org.

Vzhledem k tomu, že rozhodnutí agentury budou zveřejněna, žadatel se vybízí, aby uvedl kontaktní informace (telefon/fax/e-mail) pro dotazy zúčastněných stran, jež agentura poté zveřejní spolu s rozhodnutími.

Je nutno uvést, zda je žadatel podle nařízení Komise (ES) č. 2049/2005⁽¹⁾ způsobilý jako mikropodnik, malý nebo střední podnik či nikoli.

2.2.2 A2: Název účinné látky

Je nutno uvést účinnou látku prostřednictvím jejího doporučeného mezinárodního nechráněného názvu (INN), popřípadě s uvedením, zda je ve formě soli nebo hydrátu. Není-li „doporučený“ INN dosud k dispozici, je nutno uvést „navrhovaný“ INN. Pokud neexistuje žádný INN, měl by se použít název podle Evropského lékopisu, nebo není-li látka uvedena v Evropském lékopisu, použije se obvyklý obecný název. Pokud obecný název neexistuje, je nutno uvést přesné vědecké označení. U látek, které nemají přesné vědecké označení, musí být uvedeny údaje o původu a způsobu získávání, a tyto údaje musí být popřípadě doplněny příslušnými podrobnostmi. Jako jediný identifikátor účinné látky nelze použít kód společnosti nebo laboratoře.

Vzhledem k načasování podávání žádostí je možno uvést pouze předběžné názvy účinné látky. V této situaci a v případě, že je žádost podána znovu (např. v souvislosti s úpravou plánu pediatrického výzkumu), se navrhuje zaznamenat v dokumentu všechny postupné změny názvu.

2.2.3 A3: Typ přípravku

Je nutno uvést typ přípravku, jehož se žádost týká (např. chemická látka, biologický přípravek, očkovací látka, přípravek pro genovou terapii, léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii atd.). Pokud možno, měl by být upřesněn farmakologický cíl a mechanismus účinku. Pokud byly přiděleny farmakoterapeutická skupina a anatomicko-terapeuticko-chemický (ATC) kód, měly by být uvedeny. Pro přípravky, které dosud nebyly ve Společenství registrovány, nebo u registrovaných přípravků, u nichž se navrhuje nová indikace pro vývoj, je nutno uvést stav (stavy), údaj o použití u dospělých osob nebo u dětí, zda je léčivý přípravek určen k diagnostice, prevenci nebo léčbě, jak se předpokládá v době podání žádosti, a to na základě dohodnutého klasifikačního systému, například Mezinárodní klasifikace nemocí (ICD-10) Světové zdravotnické organizace.

2.2.4 A4: Podrobnosti o léčivém přípravku

Přesné informace, jež mají být poskytnuty, budou záviset na tom, zda se žádost týká:

- 1) článku 7 pediatrického nařízení, tedy léčivého přípravku, který dosud není ve Společenství (EHP) registrován;

⁽¹⁾ Úř. věst. L 329, 16.12.2005, s. 4.

- 2) článku 8 pediatrického nařízení, tedy léčivého přípravku, který je registrován ve Společenství (EHP) a který je chráněn dodatkovým ochranným osvědčením nebo patentem způsobilým pro udělení dodatkového ochranného osvědčení, nebo

- 3) článku 30 pediatrického nařízení, tedy přípravku vyvíjeného pro registraci pro pediatrické použití.

U léčivých přípravků, na něž se bude vztahovat článek 7 nebo 8 pediatrického nařízení, je nutno poskytnout informace o veškerých jednotlivých vyvíjených složeních bez ohledu na budoucí použití u pediatrické populace. Mimoto v případě žádostí, jež se týkají přípravků, na něž se bude vztahovat článek 8, je nutno uvést v oddíle A6 informace o registrované síle, lékové formě (formách) a cestě (cestách) podání. Pro přípravky vyvíjené pro registraci pro pediatrické použití se uvedou informace o navrhované síle, lékové formě (formách) a cestě (cestách) podání.

2.2.5 A5: Požadované informace o klinických hodnoceních souvisejících se stavem a vývojem v pediatrické populaci

V tomto oddíle je nutno uvést požadované informace o klinických hodnoceních souvisejících s daným stavem a vývojem v pediatrické populaci ve formě tabulky. U klinických hodnocení provedených v EHP předložte tabulku klinických hodnocení týkajících se daného stavu u dětí a u dospělých osob, je-li to důležité pro vývoj v pediatrické populaci. U klinických hodnocení provedených mimo EHP předložte pouze tabulku klinických hodnocení provedených u dětí, která se týká daného stavu.

Poskytnuté informace (týkající se studií provedených v EHP i mimo něj) by měly zahrnovat údaj o tom, zda bylo každé klinické hodnocení provedeno v souladu se správnou klinickou praxí (GCP).

2.2.6 A6: Stav registrace léčivého přípravku

Informace o stavu registrace léčivého přípravku je nutno poskytnout ve formě tabulky.

U dosud neregistrovaných léčivých přípravků, na něž se budou následně vztahovat požadavky článku 7 pediatrického nařízení, je nutno uvést stav registrace mimo EHP.

U léčivých přípravků na trhu chráněných dodatkovým ochranným osvědčením nebo patentem způsobilým pro udělení dodatkového ochranného osvědčení, na něž se bude následně vztahovat článek 8 pediatrického nařízení, je nutno uvést stav registrace v EHP a pokud jde o stav registrace mimo EHP, uvedeny musí být pouze informace o registracích pro děti.

U přípravků vyvíjených pro registraci pro pediatrické použití je nutno poskytnout informace o registrovaných léčivých přípravcích v EHP, které obsahují stejnou účinnou látku.

Je nutno poskytnout podrobné informace o případných regulačních opatřeních k omezení používání léčivého přípravku z bezpečnostních důvodů mimo EHP. Tyto informace zahrnují případné stažení přípravku z trhu, omezení indikace nebo novou kontraindikaci u léčivého přípravku.

2.2.7 A7: Doporučení regulačního orgánu týkající se vývoje pro pediatrickou populaci

Pediatrickému výboru by měla být předložena veškerá rozhodnutí, stanoviska nebo doporučení (včetně vědeckých doporučení) vydaná příslušnými orgány, včetně orgánů třetích zemí, ohledně vývoje léčivého přípravku pro pediatrické použití. To zahrnuje jakoukoli písemnou žádost o pediatrické informace vydanou regulačním orgánem. Kopie veškerých příslušných dokladů budou zahrnuty do části A.10 žádosti.

2.2.8 A8: Status přípravku jakožto léčivého přípravku pro vzácná onemocnění v EHP

Mělo by být zřejmé, zda byl léčivý přípravek rozhodnutím Evropské komise stanoven jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění. U léčivých přípravků stanovených jako léčivé přípravky pro vzácná onemocnění je nutno uvést jejich číslo v registru Společenství pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění. Pokud se žádá o stanovení jakožto léčivého přípravku pro vzácná onemocnění, je nutno to uvést, a u dosud nevyřízených žádostí se uvede číslo řízení EMEA ke stanovení léčivých přípravků pro vzácná onemocnění.

2.2.9 A9: Plánovaná žádost o registraci/rozšíření/změnu

Je nutno uvést plánované datum podání žádosti o registraci nebo popřípadě změnu spolu s údajem, zda lze žádost očekávat prostřednictvím centralizovaného postupu nebo postupu vzájemného uznávání/decentralizovaného postupu. U dosud neregistrovaných léčivých přípravků, na něž se budou následně vztahovat požadavky článku 7 pediatrického nařízení, je nutno uvést datum dokončení farmakokinetických studií u dospělé populace.

2.2.10 A10: Případné připojené doklady

V tomto oddíle by měly být připojeny tyto doklady, jsou-li k dispozici:

- plná moc pro osobu oprávněnou komunikovat jménem žadatele,
- kopie veškerých vědeckých doporučení vydaných Výborem pro humánní léčivé přípravky při EMEA (CHMP),
- kopie veškerých vědeckých doporučení vydaných příslušnými vnitrostátními orgány členských států EHP,

— kopie písemné žádosti amerického Úřadu pro potraviny a léčiva (FDA) a/nebo doporučení/stanoviska/rozhodnutí týkajícího se pediatrických informací vydaného regulačním orgánem mimo EHP,

— kopie případného rozhodnutí Komise o stanovení léčivého přípravku pro vzácná onemocnění,

— kopie případného předchozího rozhodnutí EMEA o plánech pediatrického výzkumu nebo záporného stanoviska Pediatrického výboru k těmto plánům,

— kopie reprezentativního shrnutí vlastností přípravku uděleného v poslední době v EHP.

2.2.11 A.11: Tabulka příkladů rozhodnutí EMEA

Pokud se rozhodnutí EMEA požaduje v jiném úředním jazyce EU než v angličtině, je nutno uvést název účinné látky, stav, lékovou formu a cestu podání v tomto jazyce.

2.3 Část B: Celkový vývoj léčivého přípravku, včetně informací o stavech

U léčivých přípravků vyvíjených pro žádosti, na něž se budou vztahovat požadavky článků 7 a 8 pediatrického nařízení, by mělo být v části B pro každou indikaci a pro každou podskupinu pediatrické populace uvedeno, jak budou splněny požadavky článků 7 a 8. Tato část by měla zahrnovat rovněž podrobné údaje o onemocněních/stavech u pediatrické populace, včetně jejich podobnosti mezi dospělou a pediatrickou populací a v rámci jednotlivých pediatrických podskupin, jejich výskyt, rozšíření, diagnostické a léčebné metody a alternativní způsoby léčby.

Pokud je léčivý přípravek vyvinut pouze pro použití u dětí, některé informace požadované v části B nemusí být k dispozici, a to je nutné jednoznačně uvést.

2.3.1 B.1: Diskuse o podobnostech a rozdílech onemocnění/stavu mezi populacemi

Pro každé onemocnění nebo stav, které jsou předmětem registrované indikace, jakož i pro každé onemocnění nebo stav, které jsou předmětem nového vývoje (např. pro nové léčivé přípravky nebo nové indikace u registrovaných léčivých přípravků), musí být v žádosti uvedeno, zda se vyskytují u pediatrické populace. Je nutno uvést popis onemocnění nebo stavů za účelem projednání případných rozdílů nebo podobností:

- mezi dospělou a pediatrickou populací,
- mezi jednotlivými pediatrickými podskupinami.

Důraz by měl být kladen na závažnost daného onemocnění, etiologii, epidemiologii, klinické projevy a prognózu a patofyziologii u pediatrických podskupin. To může být založeno na zveřejněných odkazech nebo příručkách.

Je nutno poskytnout informace o nejtěleším věku propuknutí onemocnění/stavu nebo o příslušném věkovém rozpětí a pokud možno o výskytu a/nebo rozšíření ve Společenství, zejména v případě zamýšlené žádosti o zproštění povinnosti pro konkrétní přípravek pro zvláštní pediatrické podskupiny. Tyto informace mohou vycházet ze zveřejněných odkazů, jsou-li k dispozici.

Uvede se stručný popis farmakologických vlastností a mechanismu účinku. Očekávané rozdíly a podobnosti profilu bezpečnosti a účinnosti (známého nebo očekávaného) u dotyčného přípravku by měly být popsány se zaměřením na srovnání:

- mezi dospělou a pediatrickou populací,
- mezi jednotlivými pediatrickými podskupinami.

2.3.2 B.2: Stávající metody diagnostiky, prevence nebo léčby u pediatrické populace

Pro každé onemocnění nebo stav, které již byly registrovány, jakož i pro každé onemocnění či stav, které jsou předmětem nového vývoje (např. pro nové léčivé přípravky nebo nové indikace u registrovaných léčivých přípravků) je nutno určit diagnostické, preventivní a léčebné zákroky dostupné ve Společenství s odkazem na vědeckou a lékařskou literaturu nebo jiné příslušné informace. To by mělo zahrnovat neregistrované léčebné metody, pokud představují běžnou péči, například jsou-li zmíněny v mezinárodně uznaných léčebných pokynech. Tyto informace by měly být poskytnuty formou tabulky s cílem usnadnit odkazování.

Ze stanovených dostupných způsobů léčby by v případě registrovaných léčivých přípravků (jsou-li k dispozici informace) měl seznam zahrnovat ty, které byly registrovány vnitrostátními orgány nejméně v jednom členském státě, a ty, které byly registrovány v rámci centralizovaného postupu v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004. To je možné předložit ve formě přehledové tabulky. Aby měl Pediatrický výbor přehled o stávající diagnostice, prevenci nebo léčbě daného stavu, je nutno uvést pokud možno jiné metody diagnostiky, prevence nebo léčby pro dotyčné onemocnění nebo stav, například chirurgické zákroky, radiologické techniky, výživové a fyzikální prostředky používané ve Společenství. V této souvislosti je nutno u zdravotnických prostředků uvést vymyšlený název (názvy) a schválené užití. U zdravotnických prostředků, které spadají do oblasti působnosti směrnice 93/42/EHS, by měl seznam zahrnovat veškeré prostředky uvedené na trh podle této směrnice a v případě aktivních implantabilních prostředků, které spadají do oblasti působnosti směrnice 90/385/EHS, prostředky uvedené na trh nebo do provozu v souladu s touto směrnicí.

Byly-li metody diagnostiky, prevence nebo léčby dotyčného stavu zahrnuty do soupisu léčebných potřeb vytvořeného podle článku 43 pediatrického nařízení, je nutno tuto informaci zdůraznit.

2.3.3 B.3: Významný léčebný přínos a/nebo uspokojení léčebných potřeb

Na základě čl. 6 odst. 2 ⁽¹⁾, čl. 11 odst. 1 písm. c) ⁽²⁾ a čl. 17 odst. 1 ⁽³⁾ pediatrického nařízení to, zda se očekává, že použití léčivého přípravku bude mít buď při jeho užívání jako registrovaného přípravku nebo na základě provedených klinických hodnocení u dětí významný léčebný přínos pro děti a/nebo uspokojí léčebné potřeby dětí, posoudí Pediatrický výbor a toto posouzení bude stěžejní při určení, zda bude s ohledem na daný plán pediatrického výzkumu vydáno kladné stanovisko nebo zda bude uděleno zproštění povinnosti.

Aby mohl Pediatrický výbor provést toto posouzení, žádost musí obsahovat srovnání léčivého přípravku, jehož se žádost týká, se stávajícími metodami diagnostiky, prevence nebo léčby onemocnění/stavů, jež jsou předmětem zamýšlených indikací u dětí, jak je uvedeno v oddíle B.2.

Při posuzování významného léčebného přínosu přihlédne Pediatrický výbor k povaze stavu, který je předmětem léčby (diagnostiky nebo prevence), a dostupným údajům o dotčeném léčivém přípravku.

Na tomto základě může významný léčebný přínos vycházet z jedné či více následujících skutečností:

- a) Oprávněné očekávání, pokud jde o bezpečnost a účinnost prodávaného nebo nového léku při léčbě pediatrického stavu, pro nějž na trhu neexistuje žádný registrovaný pediatrický léčivý přípravek.
- b) Očekávaná vyšší účinnost u pediatrické populace v porovnání se stávající obvyklou péčí při léčbě, diagnostice nebo prevenci daného stavu.
- c) Očekávané zvýšení bezpečnosti ve vztahu k nepříznivým reakcím nebo chybám při medikaci u pediatrické populace v porovnání se stávající obvyklou péčí při léčbě, diagnostice nebo prevenci daného stavu.
- d) Lepší režim dávkování nebo způsob podání (počet dávek denně, orální podání místo nitrožilního podání, kratší doba léčby) vedoucí k větší bezpečnosti, účinnosti nebo souladu.
- e) Dostupnost nového klinicky relevantního složení průměrného věku.

⁽¹⁾ V čl. 6 odst. 2 pediatrického nařízení se stanoví, že „při plnění svých úkolů Pediatrický výbor zvažuje, zda lze od navrhovaných studií očekávat významný léčebný přínos nebo uspokojení léčebných potřeb pediatrické populace“.

⁽²⁾ V čl. 11 odst. 1 písm. c) je jako důvod pro udělení zproštění povinnosti uvedeno to, že „dotyčný léčivý přípravek nepředstavuje významný léčebný přínos oproti stávajícím způsobům léčby pediatrických pacientů“.

⁽³⁾ V čl. 17 odst. 1 je stanoveno, že stanovisko k plánu pediatrického výzkumu uvede, „... zda očekávaný léčebný přínos ospravedlňuje navrhované studie“.

- f) Dostupnost klinicky relevantních a nových léčebných poznatků pro použití léčivého přípravku u pediatrické populace vedoucí k větší účinnosti nebo bezpečnosti léčivého přípravku u pediatrické populace.
- g) Jiný mechanismus účinku s možnou výhodou pro pediatrickou populaci, pokud jde o větší účinnost nebo bezpečnost.
- h) Stávající způsoby léčby nejsou uspokojivé a jsou zapotřebí alternativní způsoby s očekávaným lepším poměrem prospěšnosti a rizika.
- i) Očekávané zlepšení kvality života dítěte.

Jelikož v počáteční fázi vývoje léčivého přípravku zkušenosti s použitím léčivého přípravku u pediatrické populace nemusí být dostupné nebo mohou být velmi omezené, může být významný léčebný přínos založen rovněž na náležitě odůvodněných a věrohodných předpokladech. Aby mohl Pediatrický výbor provést posouzení, v žádosti by měly být tyto předpoklady prozkoumány na základě odůvodněných tvrzení a příslušné literatury. Pokud v této počáteční fázi vývoje léčivého přípravku nelze významný léčebný přínos odůvodnit, Pediatrický výbor uváží zproštění povinnosti popřípadě odklad.

Je-li léčebná potřeba zahrnuta v soupisu léčebných potřeb vytvořeném Pediatrickým výborem podle článku 43 pediatrického nařízení, žádost musí odkazovat na tento soupis⁽¹⁾. Jestliže se žadatel domnívá, že navrhovaný pediatrický vývoj uspokojuje určitou léčebnou potřebu a tato léčebná potřeba není dosud v soupisu vytvořeném Pediatrickým výborem obsažena, je nutno poskytnout dostatečné informace k objasnění tohoto předpokladu.

2.4 Část C: Žádosti o zproštění povinnosti pro konkrétní přípravek

Zproštění povinnosti může být vydáno s odkazem na jednu nebo více určitých podskupin pediatrické populace nebo na jednu nebo více určitých léčebných indikací nebo na obojí (čl. 11 odst. 2 pediatrického nařízení). Žádosti o zproštění povinnosti pro konkrétní přípravek by měly jednoznačně stanovit oblast působnosti, pokud jde o pediatrickou podskupinu a indikaci.

Jelikož zproštění povinnosti mohou být následně použita k částečnému nebo úplnému splnění požadavků druhého pododstavce článku 8 pediatrického nařízení, je nutno upřesnit cestu podání a lékovou formu.

2.4.1 C.1: Zproštění povinnosti pro určitou skupinu

Zproštění povinnosti pro určitý přípravek nemusí být nutné ke splnění požadavků článků 7 a 8 pediatrického nařízení, pokud

⁽¹⁾ Článek 43 pediatrického nařízení stanoví, že EMEA uvedené soupis zveřejní nejpозději 26. ledna 2010.

se na léčebnou indikaci a podskupinu pediatrické populace již vztahuje zproštění povinnosti pro určitou skupinu⁽²⁾. Jsou-li požadavky článků 7 a 8 pediatrického nařízení částečně pokryty zproštěním povinnosti pro určitou skupinu, ke splnění požadavků je však nutné zproštění povinnosti pro konkrétní přípravek, je nutno při stanovení oblasti působnosti v případě zproštění povinnosti pro konkrétní přípravek odkázat na zproštění povinnosti pro určitou skupinu.

Společnosti se vybízejí, aby Pediatrický výbor informovaly, jakmile budou k dispozici nové informace, z nichž vyplývá, že by zproštění povinnosti pro určitou skupinu nebo pro určitý přípravek mělo být přezkoumáno v souladu s čl. 14 odst. 2 pediatrického nařízení.

2.4.2 C.2: Důvody zproštění povinnosti pro konkrétní přípravek

Důvody pro zproštění povinnosti jsou stanoveny v článku 11 pediatrického nařízení.

2.4.2.1 C.2.1: Určitý léčivý přípravek nebo skupina léčivých přípravků jsou u části pediatrické populace nebo u celé pediatrické populace pravděpodobně neúčinné nebo nebezpečné

Ustanovení čl. 11 odst. 1 písm. a) pediatrického nařízení uvádí zvláštní důvod pro zproštění povinnosti spočívající v tom, že „určitý léčivý přípravek nebo skupina léčivých přípravků jsou u části pediatrické populace nebo u celé pediatrické populace pravděpodobně neúčinné nebo nebezpečné“. Na tomto základě může být žádost o zproštění povinnosti založena na důkazu nedostatečné účinnosti u pediatrické populace. Žádost by měla u jednotlivých pediatrických podskupin přihlížet k závažnosti stavu/onemocnění a dostupnosti jiných metod, jak je uvedeno v části B. Je nutno předložit veškeré dostupné důkazy (s křížovým odkazem na údaje v části B) popisující nedostatečnou účinnost u celé pediatrické populace nebo popřípadě u jednotlivých podskupin. Odůvodnění musí být založeno na účincích zaznamenaných v neklinických modelech, studiích a hodnoceních, jsou-li k dispozici.

Odůvodnění pro zproštění povinnosti založené na důkazech, že přípravek není bezpečný, se může lišit v závislosti na stávajících zkušenostech s přípravkem, jelikož úplná charakterizace profilu bezpečnosti léčivého přípravku se obvykle provádí až poté, co byl přípravek uveden na trh. Odůvodnění pro zproštění povinnosti z těchto důvodů může zahrnovat farmakologické vlastnosti přípravku nebo skupiny přípravků, výsledky neklinických studií, klinická hodnocení nebo údaje získané po uvedení na trh. Žadatel uvede, zda je určitá otázka bezpečnosti známá či zda s ohledem na ni existuje podezření.

V počáteční fázi vývoje nebude jako jediné odůvodnění pro zproštění povinnosti uznána neexistence dostupných údajů o bezpečnosti nebo účinnosti u pediatrické populace.

⁽²⁾ Zproštění povinnosti pro určitou skupinu budou zveřejněna na internetových stránkách EMEA v souladu s článkem 12 a čl. 25 odst. 7 pediatrického nařízení.

2.4.2.2 C.2.2: Onemocnění nebo stav, pro které jsou dotyčný léčivý přípravek nebo skupina léčivých přípravků určeny, se vyskytují pouze u dospělé populace

Ustanovení čl. 11 odst. 1 písm. b) pediatrického nařízení uvádí zvláštní důvod pro udělení zproštění povinnosti spočívající v tom, že „onemocnění nebo stav, pro které jsou dotyčný léčivý přípravek nebo skupina léčivých přípravků určeny, se vyskytují pouze u dospělé populace“. Na tomto základě může odůvodnění vycházet z podrobného odůvodnění výskytu nebo rozšíření onemocnění u jednotlivých populací. U zproštění povinností týkajících se celé pediatrické populace by se odůvodnění mělo zaměřit zejména na nejtěžší věk propuknutí stavu/onemocnění. U zproštění povinností pro určité podskupiny by se odůvodnění mělo zaměřit na výskyt nebo rozšíření u jednotlivých pediatrických podskupin, jak jsou vymezeny v části B.

2.4.2 C.2.3: Dotyčný léčivý přípravek nepředstavuje významný léčebný přínos oproti stávajícím způsobům léčby pediatrických pacientů

Ustanovení čl. 11 odst. 1 písm. c) pediatrického nařízení uvádí zvláštní důvod pro udělení zproštění povinnosti spočívající v tom, že „dotyčný léčivý přípravek nepředstavuje významný léčebný přínos oproti stávajícím způsobům léčby pediatrických pacientů“. Na tomto základě může odůvodnění pro zproštění povinnosti vycházet z neexistence významného léčebného přínosu.

Pokud se požaduje zproštění povinnosti na základě neexistence významného léčebného přínosu, zejména v případě, jsou-li žádosti podány dříve, než jsou k dispozici údaje z klinického hodnocení, odůvodnění pro zproštění povinnosti může vycházet z podrobného projednání stávajících způsobů léčby, jakož i extrapolací z neklinických údajů nebo z klinických údajů pro dospělou populaci, jsou-li k dispozici.

2.5 Část D: Plán pediatrického výzkumu

2.5.1 D.1: Celková strategie navrhovaná pro vývoj pro pediatrické použití

Zatímco se část B týká celkového vývoje léčivého přípravku, včetně vývojové práce v souvislosti s dospělou populací, jakož i informací o zdravotních stavech, část D by se měla zaměřit výslovně na vývoj léčivého přípravku pro pediatrickou populaci.

2.5.1.1 D.1.1: Indikace plánu pediatrického výzkumu

Navrhované indikace musí být uvedeny u pediatrické populace pro účely plánu pediatrického výzkumu a pokrývat část nebo popřípadě všechny podskupiny. Tato část by měla upřesnit, zda je léčivý přípravek určen pro diagnostiku, prevenci nebo léčbu dotyčných onemocnění/stavů.

2.5.1.2 D.1.2: Vybraná věková skupina (skupiny)

Plán pediatrického výzkumu by měl pokrývat všechny podskupiny pediatrické populace, na něž se nevztahuje zproštění povinnosti. Věková rozpětí, jež mají být zkoumána, musí být zdůvodněna a mohou se lišit v závislosti na farmakologii přípravku, projevech daného stavu u různých věkových skupin a na jiných činitelích. Není-li odůvodněno jinak, žádost by měla odkazovat na věkovou klasifikaci obecných zásad E11 ICH/CHMP. Tyto věkové skupiny jsou však široké a mohou zahrnovat různé úrovně vyzrállosti. Kromě věku může být klasifikace pediatrické populace založena na dalších proměnných, jako je gestační stáří, pubertální fáze a funkce ledvin.

2.5.1.3 D.1.3: Informace o jakosti, neklinické a klinické údaje

V žádosti by měl být nastíněn vývoj léčivého přípravku, včetně farmaceutického vývoje, který je důležitý pro vývoj pro pediatrické použití, a jeho výsledky, jsou-li k dispozici. Je nutno předložit rovněž přehled plánovaných studií u dospělých osob. To může mít podobu shrnutí ve formě „badatelské brožury“. Nemusí být poskytnuty zprávy o provedených neklinických a klinických studiích v úplném znění, měly by však být zpřístupněny na požádání. Žádost by měla přihlížet ke stávajícím vědeckým pokynům/doporučením a zdůvodnit jakoukoli odchylku při vývoji.

Žádost by měla mimoto obsahovat přezkum veškerých informací o přípravku u pediatrické populace s odkazem na vědeckou a lékařskou literaturu či jiné důležité informace, například zprávy o použití jiném než určené použití nebo o nelicencovaném použití nebo o náhodné expozici, jakož i o známých účinných skupinách.

2.5.2 D.2: Strategie s ohledem na aspekty jakosti

Tento oddíl by se měl zabývat chemickými, farmaceutickými, biologickými a biofarmaceutickými aspekty souvisejícími s podáváním přípravku příslušným pediatrickým podskupinám. Diskuse přihlédně k farmaceutickému vývoji přípravku a kromě běžných požadavků na farmaceutický vývoj by se měla zabývat rozhodujícími otázkami, jako jsou:

- potřeba zvláštních složení nebo forem dávkování s ohledem na zvolenou věkovou skupinu (skupiny) a projednání prospěšnosti zvoleného složení nebo formy dávkování,
- kvalitativní a kvantitativní složení, je-li k dispozici,
- dostupnost/časový rámeček pro vývoj formy dávkování přiměřené věku,
- možné problémy v souvislosti se složením (např. vhodnost pomocných látek pro pediatrickou populaci),
- podávání léku pediatrickým podskupinám (např. použití zvláštních prostředků k podávání, možnost smíchání přípravku s potravou, předpokládané systémy uzávěru obalu atd.),

— přijatelnost složení (včetně chutnosti) – tj. jeho „vhodnost pro daný účel“, odůvodněná z fyzikálně-chemického, biologického a fyziologického hlediska. Není-li možné vyvinout složení, které je relevantní a přijatelné pro pediatrické použití, v průmyslovém měřítku, je nutno v žádosti uvést, jak má být usnadněna předepsaná příprava individuálního pediatrického složení připraveného k použití v případě potřeby.

Přidání pediatrické indikace může vyústit v potřebu nové lékové formy nebo nové síly, například tekutiny místo tablety, nebo tablety s novou silou dávky, jelikož stávající léková forma nebo síla nemusí být vhodná pro použití u celé nebo u části příslušné pediatrické populace. To znamená, že v plánu pediatrického výzkumu musí být vždy projednána vhodnost stávajících lékových forem/síl. Pozornost je nutno věnovat etnickým nebo kulturním rozdílům v cestě podání, přijatelným formám dávkování a pomocným látkám.

2.5.3 D.3: Strategie s ohledem na neklinické aspekty

Tento oddíl by se měl zabývat strategií neklinického vývoje, který je zapotřebí kromě klasického neklinického vývoje nebo již existujících údajů. Jestliže se údaje o bezpečnosti pro člověka a předchozí studie na zvířatech nepovažují za dostatečné, pokud jde o ujištění ohledně pravděpodobného profilu bezpečnosti u určené pediatrické věkové skupiny, je nutno posoudit jednotlivé studie na mladých zvířatech. Je nutno vzít v úvahu níže uvedené prvky s přihlédnutím ke stávajícím vědeckým pokynům:

— Farmakologie:

- potřeba důkazů o koncepci pro použití u pediatrické populace, například pomocí neklinických modelů *in vitro* a/nebo *in vivo*,
- potřeba farmakodynamických studií (např. stanovení vztahu dávky pro farmakodynamický cíl, existuje-li spolehlivý model u zvířat k odůvodnění výběru nejvhodnějšího druhu pro možné studie na mladých zvířatech),
- potřeba farmakologie bezpečnosti (studie používající neklinické modely *in vitro* a/nebo *in vivo* k přezkoumání konkrétní funkce fyziologického systému).

— Farmakokinetika:

- potřeba zvláštních studií odůvodňujících nejvhodnější druh pro možné studie na mladých zvířatech.

— Toxikologie:

- potřeba zvláštních studií o toxicitě, včetně toxikokinetiky u mladých zvířat,
- potřeba studií o toxicitě s ohledem na konkrétní cíle, např. neurotoxicita, imunotoxicita nebo nefrotoxicita v určité vývojové fázi,

- potřeba dodatečných studií lokální tolerance např. pro lékové formy pro lokální aplikaci.

2.5.4 D.4: Strategie s ohledem na klinické aspekty

Tento oddíl by měl projednat a odůvodnit strategii pro klinický vývoj pro pediatrické použití ve vztahu k běžnému vývoji (včetně vývoje pro dospělou populaci a ve vztahu ke stávajícím údajům).

Tento oddíl by měl představit celkový klinický přístup na podporu vývoje přípravku pro indikace a věkové podskupiny plánu pediatrického výzkumu. To by mělo zahrnovat rozhodující aspekty plánu studie a představit silné stránky a omezení navrhovaného klinického vývoje. Je nutno se zabývat vhodností cílů podle věku (skutečný plán každé jednotlivé studie je nutno popsat v oddíle D5). Je třeba uvést podrobnosti o složení, které má být použito, a plány pro propojení mezi jednotlivými složeními.

Ve strategii by žádost měla projednat možnou extrapolaci z údajů pro dospělou populaci na pediatrické pacienty, jakož i ze starších věkových skupin na mladší. Je nutno vysvětlit vzájemný vztah (pokud jde o společné studie, údaje a lhůty) mezi vývojem u dospělých osob a pediatrické populace.

Žádost by se měla zabývat odůvodněním na podporu dávkování, složení a cesty (cest) podání. Diskuse musí zohledňovat to, které údaje jsou nutné k provedení studií, aby bylo možno provést propojení s načasováním studií v celkovém plánu vývoje.

Žádost by měla odůvodnit, že subjekty, jež mají být zařazeny do hodnocení, jsou reprezentativní s ohledem na populaci, pro niž se bude přípravek používat. Hodnocení je nutno provést u nejméně citlivých skupin, je-li to možné (tj. u dospělých osob místo u dětí, u starších dětí místo u mladších). Pokud výsledky nelze extrapolovat na mladší skupiny, je nutno to odůvodnit.

Popřípadě je nutno vzít v úvahu tyto aspekty:

— Farmakodynamické studie:

- farmakodynamické rozdíly mezi dospělou a pediatrickou populací (např. vliv vyzrálosti receptorů a/nebo systémů),
- extrapolace z jiných populací (z dospělé populace a/nebo pro starší pediatrické věkové skupiny), popřípadě včetně použití farmakodynamického modelování,
- potřeba zvláštních studií pro určité věkové skupiny,
- projednání případných biomarkerů pro farmakokinetiku/farmakodynamiku,
- použití farmakodynamického přístupu, zejména v případě, nelze-li farmakokinetiku měřit.

— Farmakokinetické studie:

- možnost extrapolovat účinnost a bezpečnost z dospělé populace nebo starší věkové skupiny na základě farmakokinetiky,
- možnost použití malého počtu vzorků pro farmakokinetiku,
- použití farmakokinetických/farmakodynamických studií k propojení účinnosti a bezpečnosti u dospělých osob nebo starší věkové skupiny,
- možnost doložení farmakokinetiky u určitých věkových skupin pomocí informací nebo extrapolace farmakokinetiky z ostatních populací,
- projednání věkových skupin, jsou-li zapotřebí rozsáhlejší studie, například kvůli očekávané vysoké kinetické variabilitě,
- použití populační farmakokinetiky,
- možnost extrapolace vzájemného působení, zhoršení funkce orgánů a účinků farmakogenetiky a potřeba zvláštních studií.

— Studie účinnosti a bezpečnosti:

- projednání potřeby zvláštních studií k nalezení dávky,
- projednání otázek relevantnosti u navrhovaných studií, například použití placebo nebo aktivní kontroly, přiměřenost cílů s ohledem na věk, použití náhradních markerů, použití alternativního plánu studie a analýzy, možná potřeba krátkodobé a dlouhodobé bezpečnosti a možná rizika podle věkových skupin,
- pokud pro přípravek, který je již registrován pro použití u dospělé populace, existuje schválený plán řízení rizik v EU, je nutno při vypracování plánu pediatrického výzkumu vzít v úvahu případné činnosti ke snížení rizika na nejnižší možnou míru, jež jsou vhodné pro pediatrickou populaci. Existují-li v plánu řízení rizik v EU studie farmakovigilance, které zahrnují pediatrickou populaci, je nutno rovněž uvést v plánu pediatrického výzkumu křížový odkaz.

V plánu pediatrického výzkumu je vždy nutno projednat potřebu studií dlouhodobé bezpečnosti u pediatrické populace. Pokud se tyto studie považují za nutné, je třeba uvést podrobnosti rovněž v plánu řízení rizik v EU (nebo jeho aktualizaci) předloženém v době podání žádosti o registraci, v zásadě však nebudou součástí schváleného plánu pediatrického výzkumu.

Je nutno projednat opatření, která jsou navrhována na ochranu pediatrické populace během vývoje, například použití méně invazivních metod, využití údajů a výboru pro sledování bezpečnosti u některých studií, a záležitosti související s proveditelností navrhovaných studií (např. nábor nebo množství odebraných vzorků krve v porovnání s objemem krve).

2.5.5 D.5: Opatření týkající se vývoje pro pediatrickou populaci

Je nutno uvést, že tento oddíl spolu s oddílem D.5.1 a částí E je rozhodující pro vypracování stanoviska Pediatrického výboru a následně rozhodnutí EMEA o plánu pediatrického výzkumu.

2.5.5.1 D.5.1: Celková souhrnná tabulka všech plánovaných a/nebo probíhajících neklinických a klinických studií

Ačkoliv se připouští, že navrhované načasování opatření v plánu pediatrického výzkumu bude představovat odhady, zejména u léčivých přípravků v počáteční fázi vývoje, je nutno uvést, že tento oddíl je rozhodující pro vypracování stanoviska Pediatrického výboru a následně rozhodnutí EMEA o plánu pediatrického výzkumu.

Měla by být uvedena tabulka, která podává přehled o všech plánovaných a/nebo probíhajících opatřeních u pediatrické populace s ohledem na danou žádost.

Tato tabulka by měla uvádět lhůty pro opatření obsažená v plánu pediatrického výzkumu. Zvláštní důraz je nutno klást na načasování opatření v plánu pediatrického výzkumu v porovnání s vývojem pro dospělé osoby, jak se uvádí například v obecných zásadách ICH/CHMP (E11). Je nutno uvést předpokládané načasování žádostí o registraci, na které se vztahují články 7, 8 a 30 pediatrického nařízení, a načasování opatření v plánu pediatrického výzkumu by mělo odkazovat tyto žádosti. V žádosti je nutno navrhnout lhůty pro zahájení a dokončení jednotlivých opatření, včetně konkrétních dat. Návrh žádosti by měl obsahovat přiměřené množství času pro nepředvídané okolnosti s ohledem na dokončení, analýzu a podání zpráv o studiích, jež mají být v žádosti zahrnuty.

2.5.5.2 D.5.2: Přehled jednotlivých plánovaných a/nebo probíhajících studií a kroků ve farmaceutickém vývoji

Studie, které by zde měly být uvedeny, velmi závisí na navrhované strategii zmíněné v oddíle D.2, níže uvedené příklady proto nejsou vyčerpávající.

Pokud je základem pediatrického přípravku registrovaný přípravek pro dospělé osoby s pouhým snížením obsahu účinné látky nebo sníženým podávaným množstvím, mohou být v rámci plánu pediatrického výzkumu studie farmaceutického vývoje minimální. V opačném případě, je-li strategii vytvoření nové lékové formy (např. nová forma dávkování nebo nová cesta podání), budou muset být potřebné studie farmaceutického výzkumu rozsáhlejší. Každopádně se ve fázi žádosti o registraci budou požadovat veškeré studie farmaceutického vývoje k potvrzení uniformity a stálosti procesu a přípravku. Za účelem rozhodnutí, které studie mohou být relevantní v rámci strategie navrhované v oddíle D.2, je nutno konzultovat pokyny agentury v této oblasti, jež jsou k dispozici.

Navrhované studie zvláštního významu pro vývoj pediatrických přípravků mohou zahrnovat:

- slučitelnost a stálost, pokud jde o příslušné běžné potraviny a nápoje, zejména v případě, je-li jídlo použito k usnadnění podání lékové formy,
- slučitelnost se systémy podávání, například zdravotnickými prostředky,
- maskování chuti nebo chutnost.

2.5.5.3 D.5.3: Přehled/nástin protokolu každé z plánovaných a/nebo probíhajících neklinických studií

Musí být náležitě podrobné a dostatečné informace k průměrnému popsání studie, například:

- typ studie,
- cíl (cíle),
- testovaný systém/druh,
- způsob podání,
- doba dávkování.

2.5.5.4 D.5.4: Přehled/nástin protokolu každé z plánovaných a/nebo probíhajících klinických studií nebo hodnocení

Níže uvedené informace musí být náležitě podrobné podle studie a odpovídat fázi vývoje přípravku:

- typ studie,
- plán studie,
- druh kontroly (placebo nebo aktivní kontrola s dávkou, která má být použita) a odůvodnění,
- místo (regiony),
- testované přípravky; režim dávkování; cesta podání,
- cíl (cíle) studie,
- počet subjektů (M/Ž), věk, počet osob ve věkových skupinách podle ICH nebo jiné relevantní věkové skupině,
- doba trvání léčby včetně doby pozorování po skončení léčby,
- hlavní kritéria pro zařazení/vyloučení,
- parametry nebo cíle (primární, sekundární),
- velikost vzorku (více či méně podrobné informace, je-li to vhodné),
- výpočet síly: popis očekávaného rozsahu účinku,
- možnosti v případě problémů s náborem, průběžné analýzy a pravidla pro zastavení,
- statistické metody (statistické metody použité k porovnání skupin za účelem prvního výsledku a popřípadě dalších analýz).

2.6 Část E: Žádosti o odklady

Podle čl. 20 odst. 1 pediatrického nařízení může být současně s předložením plánu pediatrického výzkumu podána žádost o odklad zahájení nebo dokončení některých nebo všech opatření obsažených v dotyčném plánu.

S odkazem na lhůty uvedené v oddíle D5.1 musí žádost o odklad zahájení nebo dokončení opatření jednoznačně uvádět, které indikace, cesty podání a lékové formy se odklad termínu týká. Při požadování odkladu musí být v žádosti upřesněna věková skupina, které se to týká. U lhůt je nutno uvést konkrétní měsíce a roky a lhůty mohou být rovněž uvedeny ve vztahu k vývoji pro dospělou populaci.

Žádosti o odklady se zdůvodní vědeckými a technickými důvody nebo důvody souvisejícími s veřejným zdravím a pediatrické nařízení vyžaduje, aby odklad byl udělen, pokud:

- je vhodné před zahájením studií u pediatrické populace provést studie u dospělých,
- bude provedení studií u pediatrické populace trvat déle než studie u dospělých.

K dalším příkladům vědeckého a technického zdůvodnění odkladu může patřit případ, kdy se považují za nezbytné další neklinické údaje nebo pokud v současnosti vývoji příslušného složení brání významné problémy týkající se jakosti.

2.7 Část F: Přílohy

Přílohy žádosti by měly obsahovat tyto dokumenty, jsou-li k dispozici:

- reference (např. zveřejněná literatura),
- badatelská brožura,
- poslední schválený plán řízení rizik v EU pro přípravek, který je již registrován.

2.8 Úprava schváleného plánu pediatrického výzkumu

Plány pediatrického výzkumu by měly být předloženy během vývoje přípravku dostatečně včas, aby bylo možno před podáním žádosti o registraci provést studie u pediatrické populace, je-li to vhodné. Takovéto včasné předložení plánu pediatrického výzkumu zajistí včasný dialog mezi žadatelem a Pediatrickým výborem. Jelikož vývoj léčivých přípravků je dynamickým procesem, který závisí na výsledku probíhajících studií, obsahuje článek 22 pediatrického nařízení ustanovení o úpravě schváleného plánu v případě potřeby (¹).

(¹) V článku 22 pediatrického nařízení se uvádí: „Pokud žadatel po vydání rozhodnutí o schválení plánu pediatrického výzkumu čelí obtížím s jeho uskutečněním, v jejichž důsledku je plán neproveditelný nebo již není vhodný, může na základě podrobně uvedených důvodů Pediatrickému výboru navrhnout změny nebo požádat o odklad nebo zproštění povinnosti. [...]“

Podání žádosti s cílem navrhnout změny plánu pediatrického výzkumu nebo žádosti o odklad nebo zproštění povinnosti bude zvláště důležité v případě, mohou-li mít nové informace dopad na povahu nebo načasování jednoho z hlavních opatření výslovně zdůrazněných v rozhodnutí EMEA o plánu pediatrického výzkumu.

V případě žádosti o úpravu plánu pediatrického výzkumu musí mít obsah žádosti stejnou strukturu jako žádost o schválení původního plánu pediatrického výzkumu, přičemž se vyplní pouze příslušné oddíly k doložení změny. Žádost by měla obsahovat odkaz na předchozí rozhodnutí o plánu pediatrického výzkumu.

3. ODDÍL 2: PROVÁDĚNÍ KONTROLY SOULADU

Požadavky článků 7 a 8 pediatrického nařízení, jakož i žádosti o registraci pro pediatrické použití (stanovené v článku 30 pediatrického nařízení) podléhají kontrolám souladu prováděným příslušnými orgány. Tyto kontroly souladu jsou popsány v článcích 23 a 24 pediatrického nařízení. Článek 23 stanoví načasování kontroly souladu, možnost vydání stanoviska Pediatrického výboru ohledně souladu a objasňuje, kdy a kdo si může stanovisko vyžádat. Podle čl. 23 odst. 3 druhého pododstavce členské státy vezmou stanovisko Pediatrického výboru v úvahu. Článek 23 nestanoví přezkoumání stanoviska Pediatrického výboru ohledně souladu.

Úroveň souladu kontrolují příslušné orgány ve dvoustupňovém procesu:

- jako první krok je podle článku 23 soulad kontrolován při validaci žádostí podle článků 7, 8 a 30 pediatrického nařízení. Pokud žádosti nejsou v souladu s požadavky, nebudou validovány,
- jako druhý krok povede podle článku 24 pediatrického nařízení zjištění nesouladu při vědeckém posuzování platné žádosti k tomu, že v rozhodnutí o registraci nebude začleněno prohlášení o souladu uvedené v čl. 28 odst. 3 a přípravek nebude způsobilý pro odměny a pobídky podle článků 36, 37 a 38 pediatrického nařízení.

Při určení souladu v obou výše popsaných krocích se bude zjišťovat:

- zda dokumenty předložené podle čl. 7 odst. 1 pediatrického nařízení pokrývají všechny podskupiny pediatrické populace,
- u žádostí spadajících do oblasti působnosti článku 8 pediatrického nařízení, zda dokumenty předložené podle čl. 7 odst. 1 pokrývají stávající a nové indikace, lékové formy a cesty podání, a
- u léčivých přípravků se schváleným plánem pediatrického výzkumu, zda byla v souladu s rozhodnutím o plánu pediatrického výzkumu provedena všechna opatření uvedená

v tomto plánu (studie, hodnocení, lhůty) navrhovaná k posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku u všech dotčených podskupin pediatrické populace, včetně veškerých opatření k úpravě složení léčivého přípravku s cílem zajistit, aby jeho používání bylo u jednotlivých podskupin pediatrické populace vhodnější, snadnější, bezpečnější nebo účinnější.

Pokud musel být pediatrický vývoj zastaven například z důvodů bezpečnosti, je nutno požádat o úpravu plánu pediatrického výzkumu nebo o zproštění povinnosti. K případné úpravě plánu pediatrického výzkumu by mělo dojít před podáním žádosti o registraci.

Pokud se v době hodnocení údajů získaných na základě schváleného plánu pediatrického výzkumu prokáže, že studie nebyly provedeny v souladu s rozhodnutím o plánu pediatrického výzkumu, soulad nebude potvrzen a v rozhodnutí o registraci nebude začleněno prohlášení o souladu uvedené v čl. 28 odst. 3 pediatrického nařízení.

Soulad je možno posoudit pouze tehdy, jsou-li poskytnuty úplné zprávy o studiích. K usnadnění práce příslušných orgánů a popřípadě Pediatrického výboru při vypracování stanoviska ohledně souladu se doporučuje, aby v době podání žádosti byla předložena zpráva o souladu. Pokud si žadatel o registraci nebo změnu vyžádal před předložením žádosti stanovisko Pediatrického výboru podle čl. 23 odst. 2 písm. a), k žádosti se připojí kopie tohoto stanoviska, jak je uvedeno v čl. 23 odst. 2 posledním pododstavci.

U léčivých přípravků, které spadají do oblasti působnosti článků 7 nebo 8, by zpráva o souladu měla ve formě tabulky uvést, jak dokumenty uvedené v čl. 7 odst. 1 pediatrického nařízení pokrývají jednotlivé podskupiny pediatrické populace, a u žádostí spadajících do článku 8 pediatrického nařízení, jak pokrývají stávající a nové indikace, lékové formy a cesty podání. Je nutno zahrnout zvláštní tabulku vztahující se na postavení žadatele, pokud jde o soulad s rozhodnutím o plánu pediatrického výzkumu, registraci nebo změně s ohledem na hlavní prvky, a v případě předložení spolu se žádostí o registraci, pro každý hlavní prvek plánu pediatrického výzkumu křížový odkaz na místo v příslušném modulu v této žádosti o registraci. V případě úprav plánu pediatrického výzkumu by tabulka měla být založena na posledním rozhodnutí agentury.

Je nutno zmínit, že:

- Odpovídající příslušný orgán nebo agentura provedou podrobnou kontrolu každého hlavního prvku rozhodnutí EMEA o plánu pediatrického výzkumu ve srovnání s tím, co bylo skutečně předloženo.
- Jelikož rozhodnutí o plánu pediatrického výzkumu bude pro každé opatření zahrnovat minimální kritické prvky, musí žadatel o registraci nebo změnu dodržet každou položku.

- Pokud rozhodnutí EMEA o plánu pediatrického výzkumu zahrnuje opatření uvedená pomocí podmiňovacího způsobu, např. „bylo by možno“ nebo „jako je“, může být soulad potvrzen i v případě, že opatření nebyla dodržena tak, jak se navrhovalo.
- V případě stanoviska Pediatrického výboru ohledně souladu podle článku 23 pediatrického nařízení budou ve stanovisku jednoznačně uvedeny důvody uznání či neuznání souladu.

Pokud plán pediatrického výzkumu neobsahuje žádnou studii, která byla dokončena před vstupem nařízení (ES) č. 1901/2006 v platnost, bude prohlášení o souladu uvedené v čl. 28 odst. 3 pediatrického nařízení znít takto: „Vývoj tohoto přípravku je v souladu se všemi opatřeními ve schváleném plánu pediatrického výzkumu (referenční číslo). Pro účely uplatňování čl. 45 odst. 3 nařízení (ES) č. 1901/2006 byly veškeré studie ve schváleném plánu pediatrického výzkumu [referenční číslo] dokončeny po vstupu uvedeného nařízení v platnost.“

Pokud plán pediatrického výzkumu obsahuje některé studie, které byly dokončeny před vstupem nařízení (ES) č. 1901/2006 v platnost, bude prohlášení o souladu uvedené v čl. 28 odst. 3 pediatrického nařízení znít takto: „Vývoj tohoto přípravku je v souladu se všemi opatřeními ve schváleném plánu pediatrického výzkumu (referenční číslo). Pro účely uplatňování čl. 45 odst. 3 nařízení (ES) č. 1901/2006 byly významné studie ve schváleném plánu pediatrického výzkumu dokončeny po vstupu uvedeného nařízení v platnost“.

4. ODDÍL 3: HODNOTÍCÍ KRITÉRIA VÝZNAMNOSTI STUDIÍ ZAHÁJENÝCH PŘED VSTUPEM PEDIATRICKÉHO NAŘÍZENÍ V PLATNOST A DOKONČENÝCH PO JEHO VSTUPU V PLATNOST

4.1 Souvislosti

Studie zahájené před vstupem pediatrického nařízení v platnost⁽¹⁾, jež mají tvořit základ pro udělení odměn a pobídek podle článků 36, 37 a 38 pediatrického nařízení, musí být dokončeny po jeho vstupu v platnost a musí být považovány za významné (čl. 45 odst. 3 pediatrického nařízení).

Prohlášení o souladu uvedené v čl. 28 odst. 3 pediatrického nařízení udává, zda jsou studie obsažené v plánu pediatrického výzkumu, které byly zahájeny před vstupem nařízení platnost a dokončeny po jeho vstupu v platnost, považovány za významné ve smyslu čl. 45 odst. 3 pediatrického nařízení.

4.2 Hodnotící kritéria

Obecně se významnost studií stanoví spíše podle klinického významu údajů získaných pro pediatrickou populaci než podle

počtu studií. Výjimečně je možno považovat soubor nevýznamných studií za významný, pokud se očekává, že výsledky brány jako celek poskytnou důležité a klinicky relevantní informace.

Za účelem způsobilosti pro odměny a pobídky podle článků 36, 37 a 38 musí být významné studie dokončeny po vstupu pediatrického nařízení v platnost. Studie se považuje za dokončenou poté, co se uskutečnila poslední návštěva posledního pacienta, jak se předpokládá v poslední verzi protokolu (předloženého příslušným orgánům), a tato návštěva spadá do období po vstupu pediatrického nařízení v platnost. Neukončené prodloužení studií spočívající v pokračování léčby u pacientů zařazených do studie se nepovažuje za studii pokračující po vstupu nařízení v platnost, pokud prodloužení nebylo součástí protokolu předloženého odpovídajícím příslušným orgánům.

Agentura nebo příslušné orgány posoudí významnost každé studie navrhované v plánu pediatrického výzkumu jednotlivě. Jako vodítko pro posouzení významnosti studií jsou uvedeny následující příklady.

Za významné se budou obvykle považovat tyto typy studií:

- 1) srovnávací studie účinnosti (randomizovaná/aktivní kontrola nebo placebo);
- 2) studie k nalezení dávky;
- 3) výhledové klinické studie bezpečnosti, pokud se očekává, že výsledky významně přispějí k bezpečnému použití léčivého přípravku u pediatrické populace (to zahrnuje studie růstu a vývoje);
- 4) studie k získání nového složení přiměřeného věku, pokud se očekává, že složení bude mít klinický význam pro bezpečné a účinné použití léčivého přípravku u pediatrické populace;
- 5) studie FK/FD: náležitě doložené farmakokinetické/farmakodynamické klinické studie, je-li pravděpodobné, že poskytnou významné údaje, které zamezí potřebě klinické studie účinnosti, a ušetří proto počet dětí, které by musely být zařazeny do rozsáhlejšího hodnocení.

Aby byly studie považovány za významné, musí obvykle pokrývat všechny pediatrické podskupiny, jichž se týká daný stav, nejsou-li dostupné dostatečné údaje, ledaže bylo uděleno zproštění povinnosti. V závislosti na jednotlivém případě však lze studie provedené u jediné podskupiny pediatrické populace považovat za významné, jsou-li dostatečně rozsáhlé, nebo pokud významně přispívají k léčbě dětí nebo jsou-li provedeny u podskupiny, u níž se studie považuje za obzvláště obtížnou, například u novorozenců. Jsou-li již dostupné dostatečné údaje pro jednu či více pediatrických podskupin, je nutno zamezit zdvojení studií, zbytečné studie se proto nebudou považovat za významné.

⁽¹⁾ 26. leden 2007.