

## II

(Ανακοινώσεις)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΑ ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ  
ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ

## ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Ανακοίνωση της Επιτροπής — Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο των αιτήσεων για έγκριση ή τροποποίηση των προγραμμάτων παιδιατρικής έρευνας και των αιτήσεων για παρεκκλίσεις ή αναβολές, και σχετικά με τη διενέργεια του ελέγχου συμμόρφωσης και τα κριτήρια αξιολόγησης σημαντικών μελετών**

(2008/C 243/01)

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για τα παιδιατρικά φάρμακα και για την τροποποίηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 1768/92, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004<sup>(1)</sup> (στο εξής ο «κανονισμός για τα παιδιατρικά φάρμακα») τέθηκε σε ισχύ στις 26 Ιανουαρίου 2007. Σκοπός του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα είναι να διευκολύνει την ανάπτυξη φαρμάκων για τον παιδιατρικό πληθυσμό και την πρόσβαση σε αυτά, να διασφαλίσει ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αγωγή παιδιατρικού πληθυσμού υποβάλλονται σε υψηλής ποιότητας έρευνα και έχουν λάβει κατάλληλη άδεια κυκλοφορίας για χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό, και να βελτιώσει τις διαθέσιμες πληροφορίες για τη χρήση των φαρμάκων στους διάφορους παιδιατρικούς πληθυσμούς. Οι στόχοι αυτοί θα πρέπει να επιτευχθούν χωρίς να υποβληθούν οι παιδιατρικοί πληθυσμοί σε άσκοπες κλινικές δοκιμές και χωρίς να καθυστερήσει η έκδοση των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για άλλους ηλικιακούς πληθυσμούς.

Για την επίτευξη των εν λόγω στόχων, ο κανονισμός για τα παιδιατρικά φάρμακα επιβάλλει ορισμένες απαιτήσεις στη φαρμακοβιομηχανία όσον αφορά την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων και θεσπίζει ανταμοιβές για τη φαρμακοβιομηχανία για την πλήρη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις για τις μελέτες σε παιδιά. Ο κανονισμός για τα παιδιατρικά φάρμακα θεσπίζει έναν νέο τύπο άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, την άδεια κυκλοφορίας για παιδιατρική χρήση (PUMA), ως κίνητρο για την ανάπτυξη φαρμάκων που δεν είναι κατοχυρωμένα από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για τα παιδιά. Ο κανονισμός για τα παιδιατρικά φάρμακα θεσπίζει επίσης ένα πλαίσιο για τη διαχείριση της λειτουργίας του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της παιδιατρικής επιτροπής στο πλαίσιο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (στο εξής ο «Οργανισμός»).

Δυνάμει του άρθρου 10 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, η παρούσα κατευθυντήρια γραμμή καθορίζει τις λεπτομέρειες σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο των αιτήσεων για

έγκριση ή τροποποίηση των προγραμμάτων παιδιατρικής έρευνας και των αιτήσεων για παρεκκλίσεις και αναβολές. Η κατευθυντήρια γραμμή θεσπίζει επίσης τις λεπτομέρειες σχετικά με τη διενέργεια του ελέγχου συμμόρφωσης που αναφέρεται στο άρθρο 23 και το άρθρο 28 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα<sup>(2)</sup>. Τέλος, δυνάμει του άρθρου 45 παράγραφος 4 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, η κατευθυντήρια γραμμή προβλέπει τα κριτήρια αξιολόγησης της σημασίας των μελετών που ξεκίνησαν πριν από και ολοκληρώθηκαν μετά την έναρξη ισχύος του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα<sup>(3)</sup>.

Οι ορισμοί που αφορούν την παρούσα κατευθυντήρια γραμμή παρέχονται στην οδηγία 2001/83/ΕΚ, στην οδηγία 2001/20/ΕΚ, στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000 καθώς και στον κανονισμό για τα παιδιατρικά φάρμακα. Επιπλέον, στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι και ορισμοί.

- α) **Πάθηση:** οποιαδήποτε απόκλιση από την κανονική δομή ή λειτουργία του σώματος, όπως εκδηλώνεται από χαρακτηριστική σειρά σημείων και συμπτωμάτων (τυπικώς αναγνωρισμένη ξεχωριστή ασθένεια ή σύνδρομο).
- β) **Ένδειξη προγράμματος παιδιατρικής έρευνας:** η προτεινόμενη ένδειξη στον παιδιατρικό πληθυσμό για τον σκοπό ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας κατά τον χρόνο υποβολής του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας. Πρέπει να διευκρινίζεται κατά πόσον το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία μιας πάθησης.

<sup>(2)</sup> Το άρθρο 10 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα ορίζει τα εξής: «Κατόπιν διαβουλεύσεων με τα κράτη μέλη, τον Οργανισμό και άλλους ενδιαφερομένους, η Επιτροπή καθορίζει τις λεπτομέρειες σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο που πρέπει να πληρούν οι αιτήσεις για έγκριση ή τροποποίηση των προγραμμάτων παιδιατρικής έρευνας και οι αιτήσεις για παρεκκλίσεις ή αναβολές ώστε να θεωρούνται έγκυρες, και σχετικά με τη διενέργεια του ελέγχου συμμόρφωσης που αναφέρεται στο άρθρο 23 και το άρθρο 28 παράγραφος 3».

<sup>(3)</sup> Το άρθρο 45 παράγραφος 4 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα ορίζει τα εξής: «Κατόπιν διαβουλεύσεων με τον Οργανισμό, η Επιτροπή εκπονεί κατευθυντήριες γραμμές για να καταρτίσει κριτήρια αξιολόγησης όσον αφορά τη σημασία των διεξαγόμενων μελετών για τους σκοπούς εφαρμογής της παραγράφου 3».

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 378 της 27.12.2006, σ. 1.

- γ) **Προτεινόμενη θεραπευτική ένδειξη:** η θεραπευτική ένδειξη σε ενήλικους ή/και παιδιατρικούς πληθυσμούς, όπως προτείνεται στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας κατά τον χρόνο υποβολής ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας.
- δ) **Αναγνωρισμένη θεραπευτική ένδειξη:** η θεραπευτική ένδειξη σε ενήλικους ή/και παιδιατρικούς πληθυσμούς, η οποία περιλαμβάνεται στην άδεια κυκλοφορίας στην αγορά. Θα είναι αποτέλεσμα αξιολόγησης των δεδομένων ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που υποβάλλονται με την αίτηση έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην αγορά.
- ε) **Μέτρα:** όπως χρησιμοποιείται στο άρθρο 15 παράγραφος 2 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, ο όρος περιλαμβάνει μελέτες, δοκιμές, δεδομένα και ανάπτυξη φαρμάκων με σκοπό την παραγωγή νέων επιστημονικών πληροφοριών, προκειμένου να διασφαλισθεί η παραγωγή των αναγκαίων δεδομένων που θα καθορίσουν τις συνθήκες υπό τις οποίες μπορεί να χορηγηθεί άδεια σε ένα φαρμακευτικό προϊόν που θα χρησιμοποιηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης κατάλληλης φαρμακοτεχνικής μορφής του φαρμάκου για όλα τα ηλικιακά υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού που πάσχουν από την πάθηση, όπως προσδιορίζεται στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας.

## 2. ΤΜΗΜΑ 1: ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΩΝ ΑΙΤΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗ Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΙΤΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΠΑΡΕΚΚΛΙΣΕΙΣ Η ΑΝΑΒΟΛΕΣ

### 2.1. Γενικές αρχές και μορφή

Γίνεται δεκτό ότι η ποσότητα των διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τις αιτήσεις για έγκριση ή τροποποίηση των προγραμμάτων παιδιατρικής έρευνας και τις αιτήσεις για παρεκκλίσεις και αναβολές θα διαφέρει σημαντικά ανάλογα με το κατά πόσον ένα φαρμακευτικό προϊόν βρίσκεται σε αρχικό στάδιο κλινικής ανάπτυξης ή διαθέτει ήδη άδεια κυκλοφορίας στην αγορά και υποβάλλεται σε έρευνα για νέες χρήσεις ή για επέκταση των υφιστάμενων χρήσεων. Καθώς πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια μορφή για τις αιτήσεις για προγράμματα παιδιατρικής έρευνας, παρεκκλίσεις και αναβολές, ανεξάρτητα από το στάδιο ανάπτυξης του προϊόντος, δεν θα είναι πάντοτε εφικτή η παροχή συνολικών πληροφοριών σε ορισμένα τμήματα της αίτησης. Στην περίπτωση αυτή, η απουσία δεδομένων ή πληροφοριών πρέπει να αναφέρεται στο οικείο τμήμα. Ωστόσο, όταν είναι διαθέσιμες, όλες οι πληροφορίες που αφορούν την αξιολόγηση του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, καθώς και οι αιτήσεις για αναβολές ή παρεκκλίσεις, πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση, ανεξάρτητα από το κατά πόσον είναι ευνοϊκές ή μη για το προϊόν. Ειδικότερα, πρέπει να περιλαμβάνονται λεπτομέρειες για τυχόν μη ολοκληρωθείσες ή διακοπείσες φαρμακοτοξικολογικές δοκιμές ή κλινικές μελέτες ή δοκιμές που αφορούν το φαρμακευτικό προϊόν ή/και ολοκληρωθείσες μελέτες σχετικά με ενδείξεις που δεν καλύπτονται από την αίτηση.

Πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια μορφή αίτησης, ανεξάρτητα από το κατά πόσον η αίτηση αφορά έγκριση προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, παρέκκλιση, αναβολή ή συνδυασμό των προαναφερομένων. Στην αίτηση προβλέπονται διαφορετικά μέρη για τους διαφορετικούς τύπους αιτημάτων, ως ακολούθως:

- μέρος Α: Διοικητικές πληροφορίες και πληροφορίες για το προϊόν,
- μέρος Β: Συνολική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με τις παθήσεις,
- μέρος Γ: Αιτήσεις για παρεκκλίσεις σε συγκεκριμένο προϊόν,
- μέρος Δ: Πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας,

— μέρος Ε: Αιτήσεις για αναβολές,

— μέρος ΣΤ: Παραρτήματα.

Καθώς χρησιμοποιείται η ίδια μορφή αίτησης, ορισμένα τμήματα της αίτησης δεν θα ισχύουν για ειδικούς τύπους αιτήσεων.

Μία ενιαία αίτηση πρέπει να καλύπτει όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού, όπως απαιτείται από το άρθρο 7 παράγραφος 2 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, είτε με παρέκκλιση είτε με πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας (με ή χωρίς αναβολή). Οι αιτήσεις για προϊόντα που υπάγονται στο πεδίο εφαρμογής του άρθρου 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα πρέπει να καλύπτουν τις υφιστάμενες και τις νέες ενδείξεις, τις φαρμακευτικές μορφές και τις οδούς χορήγησης. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να περιλαμβάνεται στην αίτηση ένα συνολικό πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας. Ομοίως, όταν πρόκειται να αναπτυχθούν περισσότερες ενδείξεις ταυτόχρονα, στην αίτηση πρέπει να περιλαμβάνεται μόνον ένα συνολικό πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας.

Ο παιδιατρικός πληθυσμός ορίζεται στο άρθρο 2 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα ως «το τμήμα του πληθυσμού μεταξύ γεννήσεως και 18 ετών». Αυτό σημαίνει μη συμπεριλαμβανομένου του 18ου έτους. Ο παιδιατρικός πληθυσμός περιλαμβάνει διάφορα υποσύνολα, τα οποία ορίζονται, λόγου χάρη, σε διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές<sup>(1)</sup> ως ακολούθως: πρόωρα και τελειόμνη νεογνά από 0 έως 27 ημερών, βρέφη από 1 μήνα έως 23 μηνών, παιδιά από 2 ετών έως 11 ετών, και έφηβοι από 12 έως 18 ετών. Ωστόσο, εάν η χρήση διαφορετικών υποσυνόλων θεωρείται καταλληλότερη, κάτι τέτοιο μπορεί να γίνει δεκτό, εφόσον η επιλογή των υποσυνόλων εξηγείται και αιτιολογείται.

Κατά την εκπόνηση προγραμμάτων παιδιατρικής έρευνας για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας στην αγορά για παιδιατρική χρήση, οι υπεύθυνοι για την εκπόνηση των προγραμμάτων ενθαρρύνονται να εξετάζουν κατά πόσον μπορεί να υπάρχει θεραπευτική ανάγκη για το φαρμακευτικό προϊόν σε κάθε υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού.

Για τη διευκόλυνση της υποβολής αιτήσεων στην πράξη, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) διαθέτει επιγραμμικά έντυπα, τα οποία ακολουθούν τη δομή της παρούσας κατευθυντήριας οδηγίας (διατίθενται στη διεύθυνση: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

### 2.2. Μέρος Α: Διοικητικές πληροφορίες και πληροφορίες για το προϊόν

Γίνεται δεκτό ότι, σε αρχικό στάδιο της ανάπτυξης του προϊόντος, ενδέχεται να μην μπορούν να παρασχεθούν συνολικές απαντήσεις σε όλα τα τμήματα του μέρους Α της αίτησης. Ωστόσο, πρέπει να συμπληρώνονται όλα τα τμήματα του μέρους Α και, εάν κάποιες πληροφορίες δεν είναι διαθέσιμες, αυτό πρέπει να αναφέρεται.

#### 2.2.1. Α1: Ονομασία ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση του αιτούντος και πρόσωπο επικοινωνίας

Πρέπει να παρέχονται η ονομασία και η διεύθυνση του αιτούντος όσον αφορά το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, την παρέκκλιση ή την αναβολή. Ατών μπορεί να είναι οποιοδήποτε νομικό ή φυσικό πρόσωπο ή εταιρεία εγκατεστημένη στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο. Πρέπει να αναφέρεται το πρόσωπο που είναι εξουσιοδοτημένο να επικοινωνεί με τον Οργανισμό για λογαριασμό του αιτούντος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, καθώς και μετά την απόφαση του Οργανισμού εφόσον είναι διαφορετικό.

<sup>(1)</sup> Κατευθυντήρια γραμμή E11 της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH), διαθέσιμη στη διεύθυνση: [www.ich.org](http://www.ich.org).

Δεδομένου ότι οι αποφάσεις του Οργανισμού δημοσιοποιούνται, ο αιτών ενθαρρύνεται να δημιουργήσει ένα σημείο επαφής (τηλέφωνο/φαξ/ηλεκτρονικό ταχυδρομείο) για παροχή πληροφοριών στους ενδιαφερομένους, το οποίο ο Οργανισμός θα δημοσιοποιεί μαζί με τις αποφάσεις.

Πρέπει να αναφέρεται κατά πόσον ο αιτών πληροί τις προϋποθέσεις του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 2049/2005 της Επιτροπής<sup>(1)</sup> για να χαρακτηριστεί πολύ μικρή, μικρή ή μεσαία επιχείρηση.

### 2.2.2. A2: Ονομασία της δραστικής ουσίας

Η δραστική ουσία πρέπει να αναφέρεται με τη συνιστώμενη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (ΔΚΟ) της και να συνοδεύεται από τη μορφή άλατος ή την ένυδρη μορφή της, ανάλογα με την περίπτωση. Εάν δεν υπάρχει ακόμη «συνιστώμενη» ΔΚΟ, πρέπει να παρέχεται η «προτεινόμενη» ΔΚΟ. Εάν δεν υπάρχει ΔΚΟ, πρέπει να χρησιμοποιείται η ονομασία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή, εάν η ουσία δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, πρέπει να χρησιμοποιείται η συνήθης κοινή ονομασία. Απουσία κοινής ονομασίας, πρέπει να παρέχεται ο ακριβής επιστημονικός χαρακτηρισμός. Οι ουσίες που δεν διαθέτουν ακριβή επιστημονικό χαρακτηρισμό πρέπει να περιγράφονται με μια δήλωση στην οποία αναφέρονται ο τρόπος και τα στοιχεία από τα οποία παρασκευάστηκαν, η οποία θα συμπληρώνεται, όπου συντρέχει περίπτωση, με τυχόν συναφείς λεπτομέρειες. Δεν επιτρέπεται η χρήση του κωδικού μιας εταιρείας ή ενός εργαστηρίου ως μοναδικού αναγνωριστικού στοιχείου της δραστικής ουσίας.

Λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο υποβολής των αιτήσεων, ενδέχεται να παρέχονται μόνον προκαταρκτικές ονομασίες της δραστικής ουσίας. Στην περίπτωση αυτή, και εάν η αίτηση υποβληθεί εκ νέου (π.χ. για τροποποίηση ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας), προτείνεται η καταγραφή στο έγγραφο όλων των διαδοχικών αλλαγών της ονομασίας.

### 2.2.3. A3: Τύπος προϊόντος

Πρέπει να προσδιορίζεται ο τύπος του προϊόντος για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση (π.χ. χημικό προϊόν, βιολογικό προϊόν, εμβόλιο, προϊόν γονιδιακής θεραπείας, φαρμακευτικό προϊόν σωματοκυτταρικής θεραπείας κλπ.). Επιπλέον, όπου είναι δυνατόν, πρέπει να προσδιορίζονται ο φαρμακολογικός στόχος και ο μηχανισμός δράσης. Εάν έχουν αποδοθεί κωδικός φαρμακοθεραπευτικής ομάδας και Ανατομικός Θεραπευτικός Χημικός (ATC) κωδικός, πρέπει να αναφέρονται. Για προϊόντα που δεν έχουν αποκτήσει ακόμη άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα ή για προϊόντα με άδεια κυκλοφορίας για τα οποία προτείνεται η ανάπτυξη μιας νέας ένδειξης, πρέπει να αναφέρεται(-ονται) η (οι) πάθηση(-εις), ενηλίκων ή παιδιών, τις οποίες πρόκειται να διαγιγνώσκει, να προλαμβάνει ή να θεραπεύει το φαρμακευτικό προϊόν, όπως προβλέπονται κατά τον χρόνο υποβολής της αίτησης, βάσει εγκεκριμένου συστήματος ταξινόμησης, όπως η διεθνής ταξινόμηση των νόσων (ICD-10) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας.

### 2.2.4. A4: Στοιχεία του φαρμακευτικού προϊόντος

Οι ακριβείς πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται εξαρτώνται από το κατά πόσον η αίτηση αφορά:

1. το άρθρο 7 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, δηλαδή ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα (ΕΟΧ).
2. το άρθρο 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, δηλαδή ένα φαρμακευτικό προϊόν που διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα (ΕΟΧ) και καλύπτεται από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας ή δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που πληροί τις προϋποθέσεις χορήγησης του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας ή

φορίας στην Κοινότητα (ΕΟΧ) και καλύπτεται από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας ή δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που πληροί τις προϋποθέσεις χορήγησης του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας ή

3. το άρθρο 30 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, δηλαδή ένα προϊόν που αναπτύσσεται για έκδοση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά για παιδιατρική χρήση.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που υπάγονται στο άρθρο 7 ή το άρθρο 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για κάθε διαφορετική φαρμακοτεχνική μορφή υπό ανάπτυξη, ανεξάρτητα από τη μελλοντική χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπλέον, για τις αιτήσεις που αφορούν προϊόντα που υπάγονται στο άρθρο 8, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες στο τμήμα Α6 για την επιτρεπόμενη δοσολογία, τη φαρμακευτική μορφή/την οδό χορήγησης. Για προϊόντα που αναπτύσσονται για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας στην αγορά για παιδιατρική χρήση, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις προτεινόμενες δοσολογίες, φαρμακευτικές μορφές και οδούς χορήγησης.

### 2.2.5. A5: Κανονιστικές πληροφορίες σχετικά με τις κλινικές δοκιμές που αφορούν την πάθηση και την ανάπτυξη στον παιδιατρικό πληθυσμό

Στο παρόν τμήμα, πρέπει να παρέχονται, σε μορφή πίνακα, κανονιστικές πληροφορίες σχετικά με τις κλινικές δοκιμές που αφορούν την πάθηση και την ανάπτυξη στον παιδιατρικό πληθυσμό. Για τις κλινικές δοκιμές που διενεργούνται εντός του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ), πρέπει να παρέχεται πίνακας των κλινικών δοκιμών που σχετίζονται με την πάθηση στα παιδιά και στους ενηλίκους, εάν έχουν σημασία για την ανάπτυξη στον παιδιατρικό πληθυσμό. Για τις κλινικές δοκιμές που διενεργούνται εκτός του ΕΟΧ, πρέπει να παρέχεται μόνον πίνακας των κλινικών δοκιμών που διενεργούνται σε παιδιά και αφορούν την πάθηση.

Οι παρεχόμενες πληροφορίες, ανεξάρτητα από το κατά πόσον αφορούν μελέτες που διενεργούνται εντός ή εκτός του ΕΟΧ, πρέπει να περιλαμβάνουν δήλωση σχετικά με το κατά πόσον κάθε κλινική δοκιμή διενεργήθηκε σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική.

### 2.2.6. A6: Καθεστώς άδειας κυκλοφορίας στην αγορά του φαρμακευτικού προϊόντος

Οι πληροφορίες σχετικά με το καθεστώς άδειας κυκλοφορίας στην αγορά του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να παρέχονται σε μορφή πίνακα.

Για φαρμακευτικά προϊόντα που δεν διαθέτουν ακόμη άδεια κυκλοφορίας, τα οποία υπάγονται επομένως στις απαιτήσεις του άρθρου 7 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, πρέπει να παρέχεται το καθεστώς άδειας κυκλοφορίας στην αγορά εκτός του ΕΟΧ.

Για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία κυκλοφορούν στην αγορά και καλύπτονται από συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας ή δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που πληροί τις προϋποθέσεις χορήγησης του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας, τα οποία υπάγονται επομένως στις απαιτήσεις του άρθρου 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, πρέπει να παρέχεται το καθεστώς άδειας κυκλοφορίας στην αγορά στον ΕΟΧ και, όσον αφορά το καθεστώς άδειας κυκλοφορίας εκτός του ΕΟΧ, πρέπει να περιλαμβάνονται μόνον πληροφορίες σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας όσον αφορά τα παιδιά.

<sup>(1)</sup> EEL 329 της 16.12.2005, σ. 4.

Για προϊόντα που αναπτύσσονται για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά για παιδιατρική χρήση, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στον ΕΟΧ και περιέχουν την ίδια δραστική ουσία.

Πρέπει να παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με οποιαδήποτε κανονιστική δράση για τον περιορισμό, για λόγους ασφάλειας, της χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος εκτός του ΕΟΧ, όπως π.χ. τυχόν απόσυρση προϊόντος, περιορισμός της ένδειξης ή νέα αντένδειξη για το φαρμακευτικό προϊόν.

#### 2.2.7. A7: Συμβουλές από την κανονιστική αρχή που είναι αρμόδια για την ανάπτυξη στον παιδιατρικό πληθυσμό

Στην παιδιατρική επιτροπή πρέπει να παρέχεται κάθε απόφαση, γνωμοδότηση ή συμβουλή (συμπεριλαμβανομένων επιστημονικών συμβουλών), η οποία προέρχεται από αρμόδιες αρχές, συμπεριλαμβανομένων αρμόδιων αρχών τρίτων χωρών, σχετικά με την παιδιατρική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, καθώς και κάθε έγγραφο αίτημα παροχής παιδιατρικών πληροφοριών, η οποία εκδίδεται από κανονιστικό οργανισμό. Αντίγραφα τυχόν σχετικών εγγράφων πρέπει να περιλαμβάνονται στο μέρος A.10 της αίτησης.

#### 2.2.8. A8: Καθεστώς ορφανού φαρμάκου στον ΕΟΧ

Πρέπει να είναι σαφές κατά πόσον το φαρμακευτικό προϊόν έχει χαρακτηριστεί ορφανό φάρμακο από την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Για τα προϊόντα που έχουν χαρακτηριστεί ορφανά φάρμακα, πρέπει να παρέχεται ο αριθμός του κοινοτικού μητρώου ορφανών φαρμάκων. Εάν ζητείται χαρακτηρισμός ορφανού φαρμάκου, αυτό πρέπει να αναφέρεται και, για τις εκκρεμείς αιτήσεις, πρέπει να παρέχεται ο αριθμός της διαδικασίας χαρακτηρισμού φαρμάκων ως ορφανών του ΕΜΕΑ.

#### 2.2.9. A9: Προβλεπόμενη αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά/επεκτάσεις φάσματος/τροποποίηση

Η προβλεπόμενη ημερομηνία υποβολής της αίτησης για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά ή για την τροποποίηση, ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να παρέχεται, αναφέροντας ταυτόχρονα κατά πόσον η αίτηση μπορεί να αναμένεται μέσω της οδού της κεντρικής διαδικασίας ή της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης/αποκεντρωμένης διαδικασίας. Για φαρμακευτικά προϊόντα που δεν διαθέτουν ακόμη άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, τα οποία υπάγονται επομένως στις απαιτήσεις του άρθρου 7 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, πρέπει να παρέχεται η ημερομηνία ολοκλήρωσης των φαρμακοκινητικών μελετών σε ενήλικους.

#### 2.2.10. A10: Επισυναπτόμενη τεκμηρίωση, όπου συντρέχει περίπτωση

Τα ακόλουθα έγγραφα, εφόσον είναι διαθέσιμα, πρέπει να προσαρτώνται στο παρόν τμήμα:

- επιστολή εξουσιοδότησης για το πρόσωπο που εξουσιοδοτείται να επικοινωνεί για λογαριασμό του αιτούντος,
- αντίγραφο τυχόν επιστημονικών συμβουλών εκ μέρους της επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση του ΕΜΕΑ,
- αντίγραφο τυχόν επιστημονικών συμβουλών εκ μέρους αρμόδιων εθνικών αρχών του ΕΟΧ,
- αντίγραφο έγγραφου αιτήματος της Υπηρεσίας Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών ή/και

τυχόν συμβουλής/γνωμοδότησης/απόφασης σχετικά με παιδιατρικές πληροφορίες εκ μέρους κανονιστικού οργανισμού εκτός του ΕΟΧ,

- αντίγραφο τυχόν απόφασης της Επιτροπής για τον χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού,
- αντίγραφο τυχόν προηγούμενης απόφασης του ΕΜΕΑ σχετικά με ένα πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας ή αρνητική γνώμη της παιδιατρικής επιτροπής σχετικά με το εν λόγω πρόγραμμα,
- αντίγραφο αντιπροσωπευτικής περιληψής των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η οποία χορηγήθηκε πρόσφατα στον ΕΟΧ.

#### 2.2.11. A.11: Πίνακας μεταφράσεων της απόφασης του ΕΜΕΑ

Εάν η απόφαση του ΕΜΕΑ ζητηθεί σε επίσημη γλώσσα της Ευρωπαϊκής Ένωσης άλλη εκτός της αγγλικής, η ονομασία της δραστικής ουσίας, η πάθηση, η φαρμακευτική μορφή και η οδός χορήγησης πρέπει να παρασχεθούν στην εν λόγω γλώσσα.

### 2.3. Μέρος Β: Συνολική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με τις παθήσεις

Για φαρμακευτικά προϊόντα που υπάγονται στις απαιτήσεις των άρθρων 7 και 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, στο μέρος Β πρέπει να αναφέρεται, για κάθε ένδειξη και κάθε υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού, ο τρόπος με τον οποίο θα ικανοποιηθούν οι απαιτήσεις των άρθρων 7 και 8. Το μέρος αυτό πρέπει να περιλαμβάνει επίσης λεπτομέρειες σχετικά με τις νόσους/παθήσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων των ομοιοτήτων τους μεταξύ ενήλικων και παιδιατρικών πληθυσμών και μεταξύ των διαφόρων παιδιατρικών υποσυνόλων, του επιπολασμού, της επίπτωσης, των μεθόδων διάγνωσης και θεραπείας, και των εναλλακτικών θεραπειών.

Εάν το φαρμακευτικό προϊόν αναπτύσσεται για χρήση σε παιδιά, ορισμένες μόνον από τις πληροφορίες που ζητούνται στο μέρος Β επιτρέπεται να μην είναι διαθέσιμες, και το γεγονός αυτό πρέπει να αναφέρεται σαφώς.

#### 2.3.1. Β.1: Εξέταση ομοιοτήτων και διαφορών της νόσου/πάθησης μεταξύ πληθυσμών

Για κάθε νόσο ή πάθηση, η οποία αποτελεί ήδη αντικείμενο εγκεκριμένης ένδειξης, καθώς και για κάθε νόσο ή πάθηση, η οποία αποτελεί αντικείμενο ανάπτυξης νέου φαρμάκου (δηλαδή για νέα φαρμακευτικά προϊόντα ή για νέες ενδείξεις φαρμακευτικών προϊόντων που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά), πρέπει να αναφέρεται στην αίτηση κατά πόσον αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό. Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των νόσων ή παθήσεων, προκειμένου να εξετάζονται τυχόν δυνητικές διαφορές ή ομοιότητες:

- μεταξύ του ενήλικου και του παιδιατρικού πληθυσμού,
- μεταξύ των διαφόρων υποσυνόλων του παιδιατρικού πληθυσμού.

Πρέπει να δίνεται έμφαση στη σοβαρότητα της νόσου, στην αιτιολογία, στην επιδημιολογία, στις κλινικές εκδηλώσεις και στην πρόγνωση και στην παθοφυσιολογία στα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού. Κάτι τέτοιο μπορεί να βασίζεται σε δημοσιευμένη βιβλιογραφία ή ιατρικά βιβλία.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πιο πρώιμη ηλικία εκδήλωσης των νόσων/παθήσεων ή το οικείο ηλικιακό φάσμα, καθώς και, ει δυνατόν, σχετικά με την επίπτωση ή/και τον επιπολασμό στην Κοινότητα, ιδίως εάν πρόκειται να υποβληθεί αίτηση για παρέκκλιση σε συγκεκριμένο προϊόν το οποίο αφορά ειδικά υποσύνολα παιδιατρικού πληθυσμού. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να βασίζονται σε δημοσιευμένη βιβλιογραφία, εφόσον υπάρχει.

Πρέπει να παρέχεται σύντομη περιγραφή των φαρμακολογικών ιδιοτήτων και του μηχανισμού δράσης. Πρέπει να περιγράφονται τυχόν προβλεπόμενες (γνωστές ή αναμενόμενες) διαφορές και ομοιότητες στο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του προϊόντος, με έμφαση στη σύγκριση:

- μεταξύ του ενήλικου και του παιδιατρικού πληθυσμού,
- μεταξύ των διαφόρων υποσυνόλων του παιδιατρικού πληθυσμού.

### 2.3.2. B.2: Τρέχουσες μέθοδοι διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς

Για κάθε νόσο ή πάθηση για την οποία έχει ήδη εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, καθώς και για κάθε νόσο ή πάθηση η οποία αποτελεί αντικείμενο ανάπτυξης νέου φαρμάκου (δηλαδή για νέα φαρμακευτικά προϊόντα ή για νέες ενδείξεις φαρμακευτικών προϊόντων που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά), πρέπει να προσδιορίζονται οι παρεμβάσεις διάγνωσης, πρόληψης και θεραπείας που είναι διαθέσιμες στην Κοινότητα, με παραπομπές στην επιστημονική και ιατρική βιβλιογραφία ή σε άλλες συναφείς πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν τις μη εγκεκριμένες μεθόδους θεραπείας, εάν αποτελούν πρότυπο περιθάλψης, λόγω χάρη, εάν αναφέρονται σε διεθνώς αναγνωρισμένες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας. Πρέπει να παρουσιάζονται υπό μορφή πίνακα για διευκόλυνση των παραπομπών.

Από τις διαθέσιμες προσδιορισμένες θεραπείες, στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, όταν οι πληροφορίες είναι προσπελάσιμες, ο κατάλογος πρέπει να περιλαμβάνει τα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας από τις εθνικές αρχές σε ένα τουλάχιστον κράτος μέλος και εκείνα για τα οποία χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας στην αγορά στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να παρουσιάζονται σε πίνακα επισκόπησης. Προκειμένου η παιδιατρική επιτροπή να διαθέτει μια γενική εικόνα για την τρέχουσα διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία της πάθησης, στον βαθμό του δυνατού, πρέπει να αναφέρονται άλλες μέθοδοι διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας για την εν λόγω νόσο ή πάθηση, όπως χειρουργικές επεμβάσεις, ακτινολογικές τεχνικές, διαίτες και φυσικά μέσα που χρησιμοποιούνται στην Κοινότητα. Στο πλαίσιο αυτό, για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται οι επινοηθείσες ονομασίες και οι εγκεκριμένες χρήσεις. Για ιατροτεχνολογικά προϊόντα τα οποία υπάγονται στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 93/42/ΕΟΚ, ο κατάλογος πρέπει να περιλαμβάνει όλα τα προϊόντα που διατέθηκαν στην αγορά σύμφωνα με την εν λόγω οδηγία, και στην περίπτωση ενεργών εμφυτεύσιμων ιατρικών βοηθημάτων που υπάγονται στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 90/385/ΕΟΚ, τα προϊόντα που διατέθηκαν στην αγορά ή τέθηκαν σε λειτουργία σύμφωνα με την εν λόγω οδηγία.

Εάν μέθοδοι διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας της εν λόγω πάθησης περιλαμβάνονται στον κατάλογο θεραπευτικών αναγκών που καταρτίζεται δυνάμει του άρθρου 43 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να υπογραμμίζονται.

### 2.3.3. B.3: Σημαντικό θεραπευτικό όφελος ή/και κάλυψη μιας θεραπευτικής ανάγκης

Βάσει του άρθρου 6 παράγραφος 2 <sup>(1)</sup>, του άρθρου 11 παράγραφος 1 στοιχείο γ) <sup>(2)</sup> και του άρθρου 17 παράγραφος 1 <sup>(3)</sup> του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, η παιδιατρική επιτροπή αξιολογεί κατά πόσον η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, είτε μέσω χρήσης ως προϊόντος που διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην αγορά είτε μέσω της διεξαγωγής κλινικών ερευνών σε παιδιά, αναμένεται να έχει σημαντικό θεραπευτικό όφελος ή/και να καλύψει μια θεραπευτική ανάγκη σε παιδιά. Η εν λόγω αξιολόγηση θα είναι κρίσιμη προκειμένου να καθορισθεί κατά πόσον ένα πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας θα λάβει θετική γνώμη ή κατά πόσον θα χορηγηθεί παρέκκλιση.

Για να μπορέσει η παιδιατρική επιτροπή να προβεί σε αξιολόγηση, η αίτηση πρέπει να περιλαμβάνει σύγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης με τις τρέχουσες μεθόδους διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας των νόσων/παθήσεων που αποτελούν αντικείμενο των σκοπούμενων ενδείξεων στα παιδιά, οι οποίες αναφέρονται στο τμήμα B.2.

Εξετάζοντας το σημαντικό θεραπευτικό όφελος, η παιδιατρική επιτροπή λαμβάνει υπόψη τη φύση της προς θεραπεία (διάγνωση ή πρόληψη) πάθησης και τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το οικείο φαρμακευτικό προϊόν.

Βάσει των προαναφερομένων, το σημαντικό θεραπευτικό όφελος μπορεί να βασίζεται σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) εύλογη προσδοκία όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου που διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην αγορά ή ενός νέου φαρμάκου για τη θεραπεία μιας παιδιατρικής πάθησης, εάν δεν υπάρχει στην αγορά κανένα παιδιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας·
- β) αναμενόμενη βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε έναν παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με το ισχύον πρότυπο περιθάλψης για τη θεραπεία, τη διάγνωση ή την πρόληψη της οικείας πάθησης·
- γ) αναμενόμενη βελτίωση της ασφάλειας όσον αφορά είτε τις παρενέργειες είτε τα δυνητικά σφάλματα στη χορήγηση φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με το ισχύον πρότυπο περιθάλψης για τη θεραπεία, τη διάγνωση ή την πρόληψη της οικείας πάθησης·
- δ) βελτίωση της δοσολογίας ή της μεθόδου χορήγησης (αριθμός δόσεων ημερησίως, από του στόματος χορήγηση σε σύγκριση με ενδοφλέβια χορήγηση, μείωση της διάρκειας της θεραπείας), με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας ή της συμμόρφωσης·
- ε) διαθεσιμότητα νέας από κλινική άποψη φαρμακοτεχνικής μορφής ηλικιακά προσαρμοσμένης·

<sup>(1)</sup> Το άρθρο 6 παράγραφος 2 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα ορίζει τα εξής: «Κατά την εκτέλεση των καθηκόντων της, η παιδιατρική επιτροπή εξετάζει εάν οι προτεινόμενες μελέτες αναμένεται να έχουν σημαντικό θεραπευτικό όφελος ή/και να καλύψουν μια θεραπευτική ανάγκη για τον παιδιατρικό πληθυσμό».

<sup>(2)</sup> Το άρθρο 11 παράγραφος 1 στοιχείο γ) προβλέπει έναν λόγο χορήγησης παρέκκλισης: «ότι το συγκεκριμένο φάρμακο δεν προσφέρει σημαντικό θεραπευτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες για παιδιά».

<sup>(3)</sup> Το άρθρο 17 παράγραφος 1 προβλέπει ότι η γνώμη σχετικά με ένα πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας εξετάζει «... εάν τα αναμενόμενα θεραπευτικά πλεονεκτήματα δικαιολογούν ή όχι τις προτεινόμενες μελέτες».

- στ) διαθεσιμότητα συναφών από κλινική άποψη και νέων θεραπευτικών γνώσεων για τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος στον παιδιατρικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας ή της ασφάλειας του φαρμακευτικού προϊόντος στον παιδιατρικό πληθυσμό·
- ζ) διαφορετικός μηχανισμός δράσης με δυνητικά πλεονεκτήματα για τον παιδιατρικό πληθυσμό όσον αφορά τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας ή της ασφάλειας·
- η) οι υπάρχουσες θεραπείες δεν είναι ικανοποιητικές και απαιτούνται εναλλακτικές μέθοδοι με βελτιωμένη αναμενόμενη στάθμιση οφέλους-κινδύνου·
- θ) αναμενόμενη βελτίωση της ποιότητας ζωής του παιδιού.

Καθώς ενδέχεται να μην υπάρχουν εμπειρίες από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος στον παιδιατρικό πληθυσμό ή οι εμπειρίες αυτές μπορεί να είναι πολύ περιορισμένες σε αρχικό στάδιο ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος, το σημαντικό θεραπευτικό όφελος μπορεί επίσης να βασίζεται σε καλά αιτιολογημένες και φαινομενικά εύλογες παραδοχές. Για να μπορέσει η παιδιατρική επιτροπή να προβεί στην αξιολόγησή της, οι εν λόγω παραδοχές πρέπει να εξετάζονται στην αίτηση βάσει εύλογων επιχειρημάτων και συναφούς βιβλιογραφίας. Εάν δεν μπορεί να αιτιολογηθεί σημαντικό θεραπευτικό όφελος σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης ενός φαρμακευτικού προϊόντος, η παιδιατρική επιτροπή εξετάζει τη χορήγηση παρέκκλισης ή αναβολής, ανάλογα με την περίπτωση.

Εάν η θεραπευτική ανάγκη περιλαμβάνεται στον κατάλογο θεραπευτικών αναγκών που καταρτίζεται από την παιδιατρική επιτροπή δυνάμει του άρθρου 43 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, η αίτηση πρέπει να παραπέμπει στον κατάλογο (<sup>1</sup>). Εάν ο αιτών θεωρεί ότι η προτεινόμενη ανάπτυξη ενός θεραπευτικού φαρμακευτικού προϊόντος καλύπτει μια θεραπευτική ανάγκη η οποία δεν περιλαμβάνεται ακόμη στον κατάλογο που καταρτίστηκε από την παιδιατρική επιτροπή, πρέπει να παρέχονται επαρκείς πληροφορίες για την τεκμηρίωση της παραδοχής αυτής.

#### 2.4. Μέρος Γ: Αιτήσεις για παρέκκλίσεις σε συγκεκριμένο προϊόν

Είναι δυνατόν να χορηγηθεί παρέκκλιση είτε σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού, είτε σε μία ή περισσότερες θεραπευτικές ενδείξεις, είτε σε συνδυασμό αυτών των δύο (άρθρο 11 παράγραφος 2 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα). Οι αιτήσεις για παρέκκλίσεις σε συγκεκριμένο προϊόν πρέπει να καθορίζουν σαφώς το πεδίο εφαρμογής τους όσον αφορά το υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού και την ένδειξη.

Καθώς οι παρεκκλίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για την ικανοποίηση, εν όλω ή εν μέρει, των απαιτήσεων του δεύτερου εδαφίου του άρθρου 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, πρέπει να προσδιορίζονται η οδός χορήγησης και η φαρμακευτική μορφή.

##### 2.4.1. Γ.1: Παρέκκλιση σε κατηγορία φαρμάκων

Ενδέχεται να μην απαιτείται παρέκκλιση σε συγκεκριμένο προϊόν για την ικανοποίηση των απαιτήσεων των άρθρων 7 και 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, εάν η θεραπευτική ένδειξη και το υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού καλύπτονται ήδη από μια

παρέκκλιση σε κατηγορία φαρμάκων (<sup>2</sup>). Εάν οι απαιτήσεις των άρθρων 7 και 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα καλύπτονται εν μέρει από παρέκκλιση σε κατηγορία φαρμάκων, αλλά απαιτείται παρέκκλιση σε συγκεκριμένο προϊόν για την ικανοποίηση των απαιτήσεων, πρέπει να γίνεται αναφορά στις παρεκκλίσεις σε κατηγορίες φαρμάκων όταν προσδιορίζεται το πεδίο εφαρμογής της παρέκκλισης σε συγκεκριμένο προϊόν.

Οι εταιρείες ενθαρρύνονται να ενημερώνουν την παιδιατρική επιτροπή όταν υπάρχουν νέες πληροφορίες, οι οποίες υποδεικνύουν ότι πρέπει να επανεξετασθεί μια παρέκκλιση σε κατηγορία φαρμάκων ή μια παρέκκλιση σε συγκεκριμένο προϊόν σύμφωνα με το άρθρο 14 παράγραφος 2 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα.

##### 2.4.2. Γ.2: Λόγοι παρέκκλισης σε συγκεκριμένο προϊόν

Οι λόγοι χορήγησης παρέκκλισης ορίζονται στο άρθρο 11 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα.

##### 2.4.2.1. Γ.2.1: Το συγκεκριμένο φάρμακο ή κατηγορία φαρμάκων είναι πιθανό να είναι αναποτελεσματικά ή ανασφαλής για ένα τμήμα του παιδιατρικού πληθυσμού ή για όλο τον παιδιατρικό πληθυσμό

Το άρθρο 11 παράγραφος 1 στοιχείο α) του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα προβλέπει έναν ειδικό λόγο για τη χορήγηση παρέκκλισης και, συγκεκριμένα, «ότι το συγκεκριμένο φάρμακο ή κατηγορία φαρμάκων είναι πιθανό να είναι αναποτελεσματικά ή ανασφαλής για ένα τμήμα του παιδιατρικού πληθυσμού ή για όλο τον παιδιατρικό πληθυσμό». Στη βάση αυτή, μια αίτηση για παρέκκλιση μπορεί να θεμελιώνεται με αποδείξεις σχετικά με την έλλειψη αποτελεσματικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η αίτηση πρέπει να λαμβάνει υπόψη, για τα διάφορα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού, τη σοβαρότητα της πάθησης/νόσου και τη διαθεσιμότητα άλλων μεθόδων, όπως αναφέρεται στο μέρος Β. Πρέπει να παρέχονται όλα τα διαθέσιμα στοιχεία (με διασταυρούμενες παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στο μέρος Β), τα οποία περιγράφουν την έλλειψη αποτελεσματικότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό στο σύνολό του ή σε υποσύνολά του, ανάλογα με την περίπτωση. Η αιτιολόγηση πρέπει να βασίζεται στις συνέπειες που έχουν παρατηρηθεί σε μη κλινικά μοντέλα, μελέτες και δοκιμές, όταν είναι διαθέσιμες.

Η αιτιολόγηση παρέκκλισης η οποία βασίζεται σε στοιχεία σύμφωνα με τα οποία το προϊόν δεν είναι ασφαλές μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τις υπάρχουσες εμπειρίες όσον αφορά το προϊόν, καθώς ο πλήρης χαρακτηρισμός του προφίλ ασφάλειας ενός φαρμακευτικού προϊόντος γίνεται συνήθως μόνον μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Η αιτιολόγηση της παρέκκλισης για τους λόγους αυτούς μπορεί να περιλαμβάνει τις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος ή της κατηγορίας προϊόντων, τα αποτελέσματα μη κλινικών ερευνών, τις κλινικές δοκιμές ή στοιχεία που προκύπτουν μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Ο αιτών πρέπει να προσδιορίζει κατά πόσον τίθεται συγκεκριμένο γνωστό ζήτημα ασφάλειας ή υπάρχουν υπόνοιες για συγκεκριμένο ζήτημα ασφάλειας.

Σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης, η απουσία διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν θα γίνεται δεκτή ως μοναδική αιτιολογία για τη χορήγηση παρέκκλισης.

(<sup>1</sup>) Το άρθρο 43 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα ορίζει ότι ο κατάλογος πρέπει να δημοσιευθεί από τον ΕΜΕΑ το αργότερο έως τις 26 Ιανουαρίου 2010.

(<sup>2</sup>) Οι παρεκκλίσεις σε κατηγορία φαρμάκων θα δημοσιοποιούνται στον δικτυακό τόπο του ΕΜΕΑ σύμφωνα με το άρθρο 12 και το άρθρο 25 παράγραφος 7 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα.

2.4.2.2. Γ.2.2: Η ασθένεια ή η πάθηση για την οποία προορίζεται το συγκεκριμένο φάρμακο ή η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων προσβάλλει μόνο ενηλίκους

Το άρθρο 11 παράγραφος 1 στοιχείο β) του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα προβλέπει έναν ειδικό λόγο για τη χορήγηση παρέκκλισης και, συγκεκριμένα, «ότι η ασθένεια ή η πάθηση για την οποία προορίζεται το συγκεκριμένο φάρμακο ή η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων προσβάλλει μόνο ενηλίκους». Στη βάση αυτή, η αιτιολόγηση μπορεί να βασίζεται σε λεπτομερή αιτιολόγηση της επίπτωσης ή του επιπολασμού της νόσου σε διάφορους πληθυσμούς. Για τις παρεκκλίσεις που καλύπτουν το σύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού, η αιτιολόγηση πρέπει να επικεντρώνεται ιδίως στην πιο πρόωμη ηλικία εκδήλωσης της πάθησης/νόσου. Για τις παρεκκλίσεις για ειδικά υποσύνολα, η αιτιολόγηση πρέπει να επικεντρώνεται στην επίπτωση ή στον επιπολασμό στα διαφορετικά υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού που καθορίζονται στο μέρος Β.

2.4.2.3. Γ.2.3: Το συγκεκριμένο φάρμακο δεν προσφέρει σημαντικό θεραπευτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες για παιδιά

Το άρθρο 11 παράγραφος 1 στοιχείο γ) του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα προβλέπει έναν ειδικό λόγο για τη χορήγηση παρέκκλισης και, συγκεκριμένα, «ότι το συγκεκριμένο φάρμακο δεν προσφέρει σημαντικό θεραπευτικό πλεονέκτημα σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες για παιδιά». Στη βάση αυτή, η αιτιολόγηση μιας παρέκκλισης πρέπει να στηρίζεται στην απουσία σημαντικού θεραπευτικού πλεονεκτήματος.

Όταν η αίτηση αφορά παρέκκλιση λόγω απουσίας σημαντικού θεραπευτικού πλεονεκτήματος, ιδίως εάν η αίτηση υποβάλλεται όταν δεν είναι ακόμη διαθέσιμα τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, η αιτιολόγηση της παρέκκλισης μπορεί να βασίζεται σε λεπτομερή εξέταση των υφιστάμενων μεθόδων θεραπείας, καθώς και σε παρεκβολές μη κλινικών δεδομένων ή κλινικών δεδομένων που αφορούν ενηλίκους, εφόσον υπάρχουν.

## 2.5. Μέρος Δ: Πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας

2.5.1. Δ.1: Συνολική προτεινόμενη στρατηγική για την ανάπτυξη παιδιατρικών φαρμάκων

Ενώ το μέρος Β αφορά τη συνολική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των εργασιών ανάπτυξης που αφορούν τον ενήλικο πληθυσμό καθώς και πληροφοριών σχετικά με τις ιατρικές παθήσεις, το μέρος Δ πρέπει να επικεντρώνεται ειδικά στην ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

2.5.1.1. Δ.1.1: Ένδειξη προγράμματος παιδιατρικής έρευνας

Η (οι) προτεινόμενη(-ες) ένδειξη(-εις) πρέπει να αναφέρεται(-ονται) στον παιδιατρικό πληθυσμό για τον σκοπό ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, το οποίο θα καλύπτει μέρος ή το σύνολο των υποσυνόλων, ανάλογα με την περίπτωση. Στο συγκεκριμένο μέρος πρέπει να διευκρινίζεται κατά πόσον το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τη διάγνωση, την πρόληψη ή τη θεραπεία των εν λόγω νόσων/παθήσεων.

2.5.1.2. Δ.1.2: Επιλεγμένη(-ες) ηλικιακή(-ές) ομάδα(-ες)

Το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας πρέπει να αφορά όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού που δεν καλύπτονται από παρέκκλιση. Τα ηλικιακά εύρη που θα μελετηθούν πρέπει να αιτιολογούνται και ενδέχεται να διαφέρουν ανάλογα με τη φαρμακολογία του προϊόντος, την εκδήλωση της πάθησης σε διάφορες ηλικιακές ομάδες και άλλους παράγοντες. Εκτός εάν αιτιολογείται κάτι διαφορετικό, η αίτηση πρέπει να παραπέμπει στην ηλικιακή ταξινόμηση της κατευθυντήριας γραμμής E11 της ICH/της επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση. Ωστόσο, οι ηλικιακές αυτές κατηγορίες είναι ευρείες και ενδέχεται να περιλαμβάνουν διαφορετικά επίπεδα ωρίμανσης. Επιπλέον της ηλικίας, η ταξινόμηση του παιδιατρικού πληθυσμού μπορεί να βασίζεται σε άλλες μεταβλητές, όπως η ηλικία κύησης, τα στάδια της ήβης και η νεφρική λειτουργία.

2.5.1.3. Δ.1.3: Πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα, μη κλινικά και κλινικά δεδομένα

Στην αίτηση πρέπει να περιγράφεται συνοπτικά η ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης παιδιατρικών φαρμάκων και των αποτελεσμάτων της, όταν είναι διαθέσιμα. Πρέπει επίσης να παρέχεται συνοπτική περιγραφή των προβλεπόμενων μελετών σε ενηλίκους, για παράδειγμα ως σύνοψη υπό μορφή ενήμερωτικού φυλλαδίου για τον ερευνητή (investigator brochure). Οι πλήρεις εκθέσεις μελέτης σχετικά με τις μη κλινικές και τις κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν δεν απαιτείται να παρασχεθούν, αλλά πρέπει να διατίθενται κατόπιν αιτήματος. Η αίτηση πρέπει να λαμβάνει υπόψη τυχόν υπάρχουσες επιστημονικές οδηγίες/συμβουλές και να αιτιολογεί κάθε παρέκκλιση στην ανάπτυξη.

Επιπλέον, στην αίτηση πρέπει να περιλαμβάνεται επισκόπηση τυχόν πληροφοριών για το προϊόν στον παιδιατρικό πληθυσμό, παραπέμποντας σε επιστημονική και ιατρική βιβλιογραφία ή σε άλλες συναφείς πληροφορίες, όπως αναφορές μη προβλεπόμενης χρήσης ή χρήσης χωρίς άδεια ή τυχαίας έκθεσης καθώς και γνωστά αποτελέσματα κατηγορίας φαρμάκων.

2.5.2. Δ.2: Στρατηγική όσον αφορά τις ποιοτικές πτυχές

Στην παρούσα ενότητα πρέπει να εξετάζονται οι χημικές, φαρμακευτικές, βιολογικές και βιοφαρμακευτικές πτυχές που συνδέονται με τη χορήγηση του προϊόντος στα οικεία υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού. Κατά την εξέταση θα λαμβάνονται υπόψη η ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος και, επιπλέον των συνήθων απαιτήσεων για την ανάπτυξη φαρμάκων, πρέπει να εξετάζονται κρίσιμα ζητήματα, όπως τα ακόλουθα:

- αναγκαιότητα ειδικών φαρμακοτεχνικών μορφών ή μορφών δοσολογίας σε σχέση με την επιλεγείσα ηλικιακή ομάδα και εξέταση των οφελών της επιλεγείσας φαρμακοτεχνικής μορφής ή μορφής δοσολογίας,
- ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, εφόσον είναι διαθέσιμες,
- διαθεσιμότητα/χρονοδιάγραμμα για την ανάπτυξη ηλικιακά προσαρμοσμένης μορφής δοσολογίας,
- δυναμικά ζητήματα σε σχέση με τη φαρμακοτεχνική μορφή (π.χ. καταλληλότητα εκδόχων για τον παιδιατρικό πληθυσμό),
- χορήγηση του φαρμάκου σε υποσύνολα παιδιατρικού πληθυσμού (π.χ. χρήση ειδικών συσκευών χορήγησης, δυνατότητα ανάμειξης με τροφή, προβλεπόμενα συστήματα κλεισίματος περιεκτών κλπ.),

— αιτιολόγηση του αποδεκτού της φαρμακοτεχνικής μορφής (συμπεριλαμβανομένης της ευγευστότητας), δηλαδή της κατάλληλότητάς της για τον συγκεκριμένο σκοπό, από φυσικοχημική, βιολογική και φυσιολογική άποψη. Εάν δεν είναι εφικτή η ανάπτυξη μιας φαρμακοτεχνικής μορφής κατάλληλης και αποδεκτής για παιδιατρική χρήση σε βιομηχανική κλίμακα, πρέπει να αναφέρεται στην αίτηση με ποιον τρόπο θα διευκολυνθεί η παρασκευή εκτός φαρμακοποιίας μιας ατομικής έτοιμης προς χρήση παιδιατρικής φαρμακοτεχνικής μορφής.

Η προσθήκη μιας παιδιατρικής ενδείξης μπορεί να δημιουργήσει την αναγκαιότητα μιας νέας φαρμακευτικής μορφής ή μιας νέας δοσολογίας, για παράδειγμα υγρό φάρμακο αντί για χάπι, ή χάπι νέας δοσολογίας, επειδή η υπάρχουσα φαρμακευτική μορφή ή δοσολογία μπορεί να είναι ακατάλληλη για χρήση στο σύνολο ή σε μέρος των συναφών παιδιατρικών πληθυσμών. Αυτό σημαίνει ότι η καταλληλότητα των υφιστάμενων φαρμακευτικών μορφών/δοσολογιών πρέπει να εξετάζεται πάντοτε στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τυχόν εθνοτικές ή πολιτισμικές διαφορές στις οδούς χορήγησης, στις αποδεκτές μορφές δοσολογίας και στα έκδοχα.

### 2.5.3. Δ.3: Στρατηγική όσον αφορά τις μη κλινικές πτυχές

Στο συγκεκριμένο τμήμα πρέπει να εξετάζεται η στρατηγική για τη μη κλινική ανάπτυξη, η οποία απαιτείται επιπλέον της κλασικής μη κλινικής ανάπτυξης ή των ήδη υπαρχόντων δεδομένων. Εάν τα δεδομένα για την ανθρώπινη ασφάλεια και οι προηγούμενες μελέτες σε ζώα θεωρούνται ανεπαρκή για την επιβεβαίωση του ενδεχόμενου προφίλ ασφαλείας στην σκοπούμενη παιδιατρική ηλικιακή ομάδα, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μελετών σε νεαρά ζώα σε μεμωμένη βάση. Πρέπει να εξετάζονται τα ακόλουθα στοιχεία, λαμβάνοντας υπόψη τις υπάρχουσες επιστημονικές οδηγίες:

— φαρμακολογία:

- αναγκαιότητα θεωρητικής απόδειξης για τη χρήση σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, για παράδειγμα με τη χρήση μη κλινικών μοντέλων *in vitro* ή/και *in vivo*,
- αναγκαιότητα μελετών φαρμακοδυναμικής (π.χ. για τη θέσπιση μιας σχέσης επίδρασης δόσης για μια φαρμακοδυναμική παράμετρο, εάν υπάρχει ένα αξιόπιστο ζωικό μοντέλο ώστε να αιτιολογείται η επιλογή του πλέον συναφούς είδους για ενδεχόμενες μελέτες σε νεαρά ζώα),
- αναγκαιότητα φαρμακολογίας ασφαλείας (μελέτη με τη χρήση μη κλινικών μοντέλων *in vitro* ή/και *in vivo* για τη διερεύνηση συγκεκριμένης λειτουργίας του φυσιολογικού συστήματος),

— φαρμακοκινητική:

- αναγκαιότητα ειδικών μελετών που να αιτιολογούν το πλέον συναφές είδος για ενδεχόμενες μελέτες σε νεαρά ζώα,

— τοξικολογία:

- αναγκαιότητα ειδικών μελετών τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης τοξικοκινητικής σε νεαρά ζώα,
- αναγκαιότητα μελετών τοξικότητας για την εξέταση ειδικών παραμέτρων, π.χ. νευροτοξικότητα, ανοσοτοξικότητα ή νεφροτοξικότητα σε συγκεκριμένη φάση ανάπτυξης,
- αναγκαιότητα πρόσθετων μελετών τοπικής ανοχής, π.χ. για μορφές δοσολογίας τοπικής εφαρμογής.

### 2.5.4. Δ.4: Στρατηγική όσον αφορά τις κλινικές πτυχές

Στη συγκεκριμένη ενότητα πρέπει να εξετάζεται και να αιτιολογείται η στρατηγική για την κλινική ανάπτυξη παιδιατρικών φαρμάκων σε σχέση με την κλασική ανάπτυξη (συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης φαρμάκων για ενήλικους και σε σχέση με τα υπάρχοντα δεδομένα).

Στην εν λόγω ενότητα πρέπει να παρουσιάζεται η συνολική κλινική προσέγγιση για την υποστήριξη της ανάπτυξης του προϊόντος για τις ενδείξεις και τα ηλικιακά υποσύνολα του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας. Κάτι τέτοιο πρέπει να περιλαμβάνει τις κρίσιμες πτυχές του σχεδιασμού της μελέτης και πρέπει να παρουσιάζονται τα ισχυρά σημεία και οι περιορισμοί της προτεινόμενης κλινικής ανάπτυξης. Πρέπει να εξετάζεται η καταλληλότητα των παραμέτρων ανάλογα με την ηλικία (ο πραγματικός σχεδιασμός κάθε επιμέρους μελέτης πρέπει να περιγράφεται στο τμήμα Δ5). Πρέπει να παρέχονται λεπτομέρειες για τη φαρμακοτεχνική μορφή που θα χρησιμοποιηθεί και πρέπει να εξετάζονται σχέδια μετάβασης μεταξύ διαφορετικών φαρμακοτεχνικών μορφών.

Στη στρατηγική της, η αίτηση πρέπει να εξετάζει ενδεχόμενες παρεκβολές από δεδομένα ενηλίκων σε παιδιατρικούς ασθενείς καθώς και από μεγαλύτερες σε νεαρότερες ηλικιακές ομάδες. Πρέπει να εξηγηθεί η αμοιβαία σχέση (όσον αφορά κοινές μελέτες, δεδομένα και χρονοδιαγράμματα) μεταξύ της ανάπτυξης σε ενήλικους και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

Στην αίτηση πρέπει να εξετάζεται το σκεπτικό υποστήριξης της δοσολογίας, των φαρμακοτεχνικών μορφών και των οδών χορήγησης. Η εν λόγω εξέταση πρέπει να αντικατοπτρίζει τα δεδομένα που απαιτούνται για τη διενέργεια των μελετών ώστε να μπορεί να επιτευχθεί η μετάβαση στο χρονοδιάγραμμα των μελετών στο συνολικό πρόγραμμα ανάπτυξης.

Στην αίτηση πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα υποκείμενα που πρόκειται να περιληφθούν στις δοκιμές είναι αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού για τον οποίο προορίζεται το προϊόν. Οι δοκιμές πρέπει να πραγματοποιούνται στις λιγότερο εύάλωτες ομάδες, όποτε αυτό είναι εφικτό (δηλαδή σε ενήλικους παρά σε παιδιά, σε μεγαλύτερα παιδιά παρά σε νεαρότερα). Εάν δεν είναι δυνατή η παρεκβολή των αποτελεσμάτων σε νεαρότερες ομάδες, το γεγονός αυτό πρέπει να αιτιολογείται.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες πτυχές, ανάλογα με την περίπτωση:

— μελέτες φαρμακοδυναμικής:

- φαρμακοδυναμικές διαφορές μεταξύ ενηλίκων και παιδιατρικών πληθυσμών (π.χ. επίδραση της ωριμότητας των υποδοχέων ή/και των συστημάτων),
- παρεκβολή από διαφορετικούς πληθυσμούς (από ενηλίκους ή/και παιδιατρικές ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας), συμπεριλαμβανομένης της χρήσης, όπου συντρέχει περίπτωση, φαρμακοδυναμικής μοντελοποίησης,
- αναγκαιότητα ειδικών μελετών σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες,
- εξέταση τυχόν βιοδεικτών για τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική,
- χρήση της φαρμακοδυναμικής προσέγγισης, ιδίως όταν δεν είναι εφικτές οι μετρήσεις φαρμακοκινητικής,



- μελέτες φαρμακοκινητικής:
  - δυνατότητα παρεκβολής της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας από ενηλίκους ή ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας βάσει φαρμακοκινητικής,
  - δυνατότητα χρησιμοποίησης αραιής φαρμακοκινητικής δειγματοληψίας,
  - χρήση μελετών φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής για τη μετάβαση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε ενηλίκους ή ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας,
  - δυνατότητα υποστήριξης της φαρμακοκινητικής σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες με τη χρήση πληροφοριών ή παρεκβολών φαρμακοκινητικής από άλλους πληθυσμούς,
  - εξέταση ηλικιακών ομάδων στις οποίες απαιτούνται εκτενέστερες μελέτες, π.χ. λόγω αναμενόμενης υψηλής κινητικής μεταβλητότητας,
  - χρήση φαρμακοκινητικής πληθυσμού,
  - δυνατότητα παρεκβολής αλληλεπιδράσεων, λειτουργικής ανεπάρκειας οργάνων και συνεπειών φαρμακογενετικής, και αναγκαιότητα ειδικών μελετών,
- μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας:
  - εξέταση της αναγκαιότητας ειδικών μελετών προσδιορισμού της δοσολογίας,
  - εξέταση συναφών ζητημάτων στις προτεινόμενες μελέτες, όπως η χρήση εικονικών φαρμάκων ή ενεργού ελέγχου, η ηλικιακή καταλληλότητα των παραμέτρων, η χρήση υποκατάστατων δεικτών, η χρήση εναλλακτικού σχεδιασμού και ανάλυσης μελέτης, η δυνητική αναγκαιότητα βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης ασφάλειας και οι δυνητικοί κίνδυνοι ανά ηλικιακή ομάδα,
  - εάν υπάρχει εγκεκριμένο πρόγραμμα διαχείρισης των κινδύνων σε επίπεδο της Ευρωπαϊκής Ένωσης για ένα προϊόν για το οποίο έχει ήδη χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για χρήση από τον ενήλικο πληθυσμό, τυχόν δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου οι οποίες ενδείκνυται για τον παιδιατρικό πληθυσμό πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκπόνηση του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας. Εάν υπάρχουν μελέτες φαρμακοεπαργύρωσης στο πρόγραμμα διαχείρισης των κινδύνων της Ευρωπαϊκής Ένωσης, οι οποίες αφορούν παιδιατρικό πληθυσμό, πρέπει επίσης να αναφέρονται με διασταυρούμενη παραπομπή στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας.

Η αναγκαιότητα μελετών μακροπρόθεσμης ασφάλειας στον παιδιατρικό πληθυσμό πρέπει να εξετάζεται πάντοτε στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας. Εάν οι λόγω μελέτες θεωρούνται αναγκαίες, οι λεπτομέρειες πρέπει να παρέχονται επίσης στο πρόγραμμα διαχείρισης των κινδύνων της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ή στην επικαιροποιημένη έκδοσή του, το οποίο υποβάλλεται κατά τον χρόνο της αίτησης έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην αγορά, αλλά δεν θα αποτελούν καταρχήν μέρος του εγκεκριμένου προγράμματος παιδιατρικής έρευνας.

Τέλος, πρέπει να εξετάζονται τα προτεινόμενα μέτρα για την προστασία του παιδιατρικού πληθυσμού κατά την ανάπτυξη, για παράδειγμα, η χρήση λιγότερο επεμβατικών μεθόδων, η χρήση μιας επιτροπής παρακολούθησης των δεδομένων και της ασφάλειας σε ορισμένες μελέτες, και ζητήματα που σχετίζονται με την εφικτότητα των προτεινόμενων μελετών (π.χ. επιστράτευση ή ποσότητα λήψης αίματος σε σύγκριση με τον όγκο αίματος).

#### 2.5.5. Δ.5: Μέτρα για την ανάπτυξη σε παιδιατρικό πληθυσμό

Πρέπει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο τμήμα, μαζί με το τμήμα Δ.5.1 και το μέρος E, είναι κρίσιμο για την εκπόνηση της

γνώμης της παιδιατρικής επιτροπής και επακόλουθα για την απόφαση του ΕΜΕΑ σχετικά με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας.

#### 2.5.5.1. Δ.5.1: Συνολικός συνοπτικός πίνακας όλων των προβλεπόμενων ή/και των τρεχουσών μη κλινικών και κλινικών μελετών

Μολονότι αναγνωρίζεται ότι το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα μέτρων ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας θα περιλαμβάνει εκτιμήσεις, ιδίως για φαρμακευτικά προϊόντα σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης, πρέπει να σημειωθεί ότι το τμήμα αυτό είναι κρίσιμο για την εκπόνηση της γνώμης της παιδιατρικής επιτροπής και, επακόλουθα, για την απόφαση του ΕΜΕΑ σχετικά με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας.

Πρέπει να περιλαμβάνεται πίνακας, ο οποίος θα παρέχει επισκόπηση όλων των προβλεπόμενων ή/και τρεχόντων μέτρων για τον παιδιατρικό πληθυσμό στο πλαίσιο της αίτησης.

Ο εν λόγω πίνακας πρέπει να παρουσιάζει τα χρονοδιαγράμματα των μέτρων που περιέχονται στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο χρονοδιάγραμμα των μέτρων του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας σε σύγκριση με την ανάπτυξη που αφορά ενηλίκους, όπως εκφράζεται για παράδειγμα στην κατευθυντήρια γραμμή (E11) της ICH της επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (CHMP). Πρέπει να παρέχεται το προβλεπόμενο χρονοδιάγραμμα των αιτήσεων έκδοσης άδειας κυκλοφορίας που υπάγονται στα άρθρα 7, 8 και 30 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, το δε χρονοδιάγραμμα των μέτρων του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας πρέπει να παραπέμπει στις εν λόγω αιτήσεις. Στην αίτηση πρέπει να προτείνονται χρονοδιαγράμματα για την έναρξη και την ολοκλήρωση κάθε μέτρου, τα οποία θα περιλαμβάνουν συγκεκριμένες ημερομηνίες. Η αίτηση πρέπει να περιλαμβάνει στην πρότασή της ένα εύλογο χρονικό διάστημα για απρόβλεπτες περιστάσεις στο πλαίσιο της ολοκλήρωσης, της ανάλυσης και της υποβολής εκθέσεων σχετικά με τις μελέτες που πρόκειται να περιληφθούν στην αίτηση.

#### 2.5.5.2. Δ.5.2: Συνοπτική περιγραφή καθεμίας από τις προβλεπόμενες ή/και τρέχουσες μελέτες και των σταδίων ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων

Οι μελέτες που πρέπει να περιγραφούν συνοπτικά στο παρόν τμήμα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την προτεινόμενη στρατηγική που αναφέρεται στο τμήμα Δ.2. Επομένως, τα παραδείγματα που παρατίθενται στη συνέχεια δεν είναι εξαντλητικά.

Εάν η βάση του παιδιατρικού προϊόντος είναι ένα προϊόν για ενηλίκους το οποίο διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην αγορά με απλή μείωση της περιεκτικότητας της δραστικής ουσίας ή χορήγηση μειωμένης ποσότητας, οι μελέτες ανάπτυξης φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να είναι ελάχιστες στο πλαίσιο του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας. Σε διαφορετική περίπτωση, εάν η στρατηγική συνίσταται στη δημιουργία μιας νέας φαρμακευτικής μορφής (π.χ. νέα μορφή δοσολογίας ή νέα οδός χορήγησης), οι αναγκαίες μελέτες ανάπτυξης φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει ενδεχομένως να είναι πιο εκτενείς. Σε κάθε περίπτωση, το πλήρες φάσμα των μελετών ανάπτυξης φαρμακευτικού προϊόντος θα απαιτηθεί στο στάδιο της αίτησης έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην αγορά για την επιβεβαίωση της ομοιομορφίας και της σταθερότητας της διαδικασίας και του προϊόντος. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Οργανισμού στον συγκεκριμένο τομέα είναι διαθέσιμες και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφασίζεται ποιες μελέτες είναι συναφείς στο πλαίσιο της στρατηγικής που προτείνεται στο τμήμα Δ.2.

Στις προτεινόμενες μελέτες που παρουσιάζουν ιδιαίτερη συναφεια για την ανάπτυξη παιδιατρικών προϊόντων συγκαταλέγονται ενδεχομένως:

- η συμβατότητα και η σταθερότητα σε συνδυασμό με συναφείς κοινές τροφές και ποτά, ιδίως εάν η τροφή χρησιμοποιείται για τη διευκόλυνση της χορήγησης της μορφής δοσολογίας,
- η συμβατότητα με συστήματα χορήγησης π.χ. ιατροτεχνολογικά προϊόντα,
- η συγκάλυψη της γεύσης ή ευγευστότητα.

#### 2.5.5.3. Δ.5.3: Σύνοψη/σύντομη περιγραφή του πρωτοκόλλου κάθε προβλεπόμενης ή/και τρέχουσας μη κλινικής μελέτης

Επαρκείς πληροφορίες για την κατάλληλη περιγραφή της μελέτης πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς εφόσον είναι συναφείς, όπως για παράδειγμα:

- τύπος μελέτης,
- στόχος(-οι),
- σύστημα/είδος δοκιμής,
- μέθοδος χορήγησης,
- διάρκεια δοσολογίας.

#### 2.5.5.4. Δ.5.4: Σύνοψη/σύντομη περιγραφή του πρωτοκόλλου κάθε προβλεπόμενης ή/και τρέχουσας κλινικής μελέτης ή δοκιμής

Τα ακόλουθα στοιχεία πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς, εφόσον είναι συναφή, σύμφωνα με τη μελέτη και ανάλογα με τη φάση ανάπτυξης του προϊόντος:

- τύπος μελέτης,
- σχεδιασμός μελέτης,
- τύπος μάρτυρα (χρήση εικονικού φαρμάκου ή ενεργού ελέγχου με δόση) και αιτιολογία,
- τοποθεσία (περιφέρειες),
- προϊόντα δοκιμών, δοσολογία, οδός χορήγησης,
- στόχος(-οι) της μελέτης,
- αριθμός υποκειμένων (ανά φύλο), ηλικίες, αριθμός ανά ηλικιακές ομάδες ICH ή άλλες συναφείς ηλικιακές ομάδες,
- διάρκεια θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της παρατήρησης μετά τη θεραπεία,
- κύρια κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού,
- παράμετροι ή τελικά σημεία (πρωτεύοντα, δευτερεύοντα),
- μέγεθος δείγματος (λιγότερο ή περισσότερο αναλυτικό, ανάλογα με την περίπτωση),
- υπολογισμός ισχύος: περιγραφή του αναμενόμενου μεγέθους της επίδρασης,
- επιλογές σε περίπτωση προβλημάτων επιστράτευσης, ενδιάμεσες αναλύσεις και κανόνες διακοπής,
- στατιστικές μέθοδοι (στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση ομάδων για τα πρωτεύοντα αποτελέσματα και για πρόσθετες αναλύσεις, εφόσον συντρέχει περίπτωση).

## 2.6. Μέρος E: Αιτήσεις για αναβολές

Δυνάμει του άρθρου 20 παράγραφος 1 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, ταυτόχρονα με την υποβολή του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, μπορεί να ζητηθεί αναβολή της έναρξης ή της λήξης ορισμένων ή όλων των μέτρων που καθορίζονται στο εν λόγω πρόγραμμα.

Σε σχέση με τα χρονοδιαγράμματα που αναφέρονται στο τμήμα Δ5.1, κάθε αίτηση αναβολής της έναρξης ή της ολοκλήρωσης μέτρων πρέπει να αποσαφηνίζει την ένδειξη, την οδό χορήγησης και τη φαρμακευτική μορφή τις οποίες αφορά το αναβαλλόμενο χρονοδιάγραμμα. Η αίτηση αναβολής πρέπει να προσδιορίζει την ηλικιακή ομάδα την οποία αφορά. Για τα χρονοδιαγράμματα, πρέπει να γίνεται συγκεκριμένη αναφορά σε μήνες και έτη, και τα χρονοδιαγράμματα μπορούν επίσης να εκφράζονται σε σχέση με την ανάπτυξη σε ενηλίκους.

Οι αιτήσεις για αναβολές πρέπει να αιτιολογούνται για επιστημονικούς και τεχνικούς λόγους ή για λόγους δημοσίας υγείας και ο κανονισμός για τα παιδιατρικά φάρμακα απαιτεί τη χορήγηση αναβολής όταν:

- ενδείκνυται η διεξαγωγή μελετών σε ενηλίκους πριν αρχίσουν οι μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό,
- οι μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό θα διαρκέσουν περισσότερο από τις μελέτες σε ενηλίκους.

Άλλα παραδείγματα επιστημονικών και τεχνικών λόγων που αιτιολογούν την αναβολή μπορούν να περιλαμβάνουν την αναγκαιότητα πρόσθετων μη κλινικών δεδομένων ή την πρόσκαιρη παρεμπόδιση της ανάπτυξης των συναφών φαρμακοτεχνικών μορφών λόγω σημαντικών προβλημάτων ποιότητας.

## 2.7. Μέρος ΣΤ: Παραρτήματα

Στα παραρτήματα της αίτησης πρέπει να περιλαμβάνονται τα ακόλουθα έγγραφα, εφόσον υπάρχουν:

- δημοσιευμένη βιβλιογραφία,
- ενημερωτικό φυλλάδιο για τον ερευνητή (investigator brochure),
- το πιο πρόσφατα εγκριθέν πρόγραμμα διαχείρισης κινδύνων της Ευρωπαϊκής Ένωσης, για προϊόν που διαθέτει ήδη άδεια κυκλοφορίας στην αγορά.

## 2.8. Τροποποίηση εγκεκριμένου προγράμματος παιδιατρικής έρευνας

Τα προγράμματα παιδιατρικής έρευνας θα πρέπει να υποβάλλονται εγκαίρως κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του προϊόντος, προκειμένου να υπάρχει χρόνος για τη διεξαγωγή μελετών σε παιδιατρικό πληθυσμό, κατά περίπτωση, πριν υποβληθούν αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας. Η έγκαιρη υποβολή του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας εξασφαλίζει έγκαιρο διάλογο μεταξύ του αιτούντος και της παιδιατρικής επιτροπής. Δεδομένου ότι η ανάπτυξη φαρμάκων είναι μια δυναμική διαδικασία που εξαρτάται από τα αποτελέσματα εν εξελίξει μελετών, στο άρθρο 22 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα προβλέπεται η τροποποίηση εγκεκριμένου προγράμματος, εφόσον απαιτείται (!).

(!) Το άρθρο 22 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα ορίζει τα εξής: «Εάν, μετά την απόφαση έγκρισης του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, ο αιτών αντιμετωπίζει δυσκολίες κατά την εφαρμογή του οι οποίες καθίστανται το πρόγραμμα ανεφάρμοστο ή μη ενδεδειγμένο, ο αιτών μπορεί να προτείνει μεταβολές στην παιδιατρική επιτροπή ή να ζητήσει αναβολή ή παρέκκλιση, οι λόγοι της οποίας πρέπει να εξηγούνται αναλυτικά».

Η υποβολή αίτησης με την οποία προτείνονται αλλαγές στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, ή αίτησης για αναβολή ή παρέκκλιση, θα είναι ιδιαίτερα σημαντική εάν οι νέες πληροφορίες μπορεί να έχουν αντίκτυπο στη φύση ή στο χρονοδιάγραμμα ενός από τα βασικά μέτρα που υπογραμμίζονται σαφώς στην απόφαση του ΕΜΕΑ σχετικά με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας.

Σε περίπτωση υποβολής αίτησης για την τροποποίηση ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, το περιεχόμενο της αίτησης πρέπει να ακολουθεί την ίδια δομή με εκείνη της αρχικής αίτησης έγκρισης του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας και πρέπει να συμπληρώνονται μόνον τα τμήματα που αφορούν τις αλλαγές. Η αίτηση πρέπει να παραπέμπει στην προηγούμενη απόφαση σχετικά με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας.

### 3. ΤΜΗΜΑ 2: ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ

Οι απαιτήσεις των άρθρων 7 και 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα καθώς και οι αιτήσεις έκδοσης αδειών κυκλοφορίας για παιδιατρική χρήση (οι οποίες προβλέπονται στο άρθρο 30 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα) αποτελούν αντικείμενο ελέγχων συμμόρφωσης από τις αρμόδιες αρχές. Οι έλεγχοι συμμόρφωσης περιγράφονται στα άρθρα 23 και 24 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα. Το άρθρο 23 προβλέπει το χρονοδιάγραμμα του ελέγχου συμμόρφωσης, τη δυνατότητα της παιδιατρικής επιτροπής να γνωμοδοτεί σχετικά με τη συμμόρφωση, και διευκρινίζει πότε και από ποιον μπορεί να ζητηθεί η εν λόγω γνώμη. Δυνάμει του άρθρου 23 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο, τα κράτη μέλη λαμβάνουν υπόψη τη γνώμη της παιδιατρικής επιτροπής. Το άρθρο 23 δεν προβλέπει την επανεξέταση της γνώμης της παιδιατρικής επιτροπής σχετικά με τη συμμόρφωση.

Οι αρμόδιες αρχές ελέγχουν ένα πρότυπο συμμόρφωσης σε μια διαδικασία δύο σταδίων:

- στο πρώτο στάδιο, δυνάμει του άρθρου 23, ελέγχεται η συμμόρφωση κατά την επικύρωση των αιτήσεων που υποβάλλονται βάσει των άρθρων 7, 8 και 30 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα. Η μη συμμόρφωση των αιτήσεων συνεπάγεται τη μη επικύρωσή τους,
- στο δεύτερο στάδιο, δυνάμει του άρθρου 24 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, η διαπίστωση μη συμμόρφωσης κατά την επιστημονική αξιολόγηση μιας έγκυρης αίτησης θα έχει ως αποτέλεσμα τη μη συμπερίληψη της δήλωσης συμμόρφωσης, που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 3, στην άδεια κυκλοφορίας, το δε προϊόν δεν θα δικαιούται τις ανταμοιβές και τα κίνητρα που προβλέπονται στα άρθρα 36, 37 και 38 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα.

Ο καθορισμός της συμμόρφωσης σε αμφότερα τα στάδια που περιγράφονται ανωτέρω περιλαμβάνει τα εξής:

- κατά πόσον τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 7 παράγραφος 1 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα καλύπτουν αθροιστικά όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού,
- για τις αιτήσεις που υπάγονται στο πεδίο εφαρμογής του άρθρου 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, κατά πόσον τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 7 παράγραφος 1 καλύπτουν τόσο τις υφιστάμενες όσο και τις νέες ενδείξεις, φαρμακευτικές μορφές και οδούς χορήγησης, και
- για φαρμακευτικά προϊόντα που διαθέτουν εγκεκριμένο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, κατά πόσον όλα τα μέτρα του εν λόγω προγράμματος (μελέτες, δοκιμές και χρονοδιαγράμματα) που προτείνονται για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού

προϊόντος σε όλα τα οικεία υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε μέτρου για την προσαρμογή της φαρμακοτεχνικής μορφής του φαρμακευτικού προϊόντος ώστε να καταστεί η χρήση του πιο αποδεκτή, πιο εύκολη, πιο ασφαλής ή πιο αποτελεσματική για διαφορετικά υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού, εκτελέστηκαν σύμφωνα με την απόφαση του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας.

Όταν το πρόγραμμα ανάπτυξης παιδιατρικού φαρμάκου πρέπει να διακοπεί, για παράδειγμα για λόγους ασφάλειας, πρέπει να υποβληθεί αίτηση τροποποίησης του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας ή αίτηση για παρέκκλιση. Κάθε τροποποίηση του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί πριν από την υποβολή της αίτησης έκδοσης άδειας κυκλοφορίας.

Εάν, κατά την αξιολόγηση των δεδομένων που προκύπτουν ως αποτέλεσμα ενός εγκεκριμένου προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, αποδειχθεί ότι οι μελέτες δεν διενεργήθηκαν σύμφωνα με την απόφαση του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, η συμμόρφωση δεν επιβεβαιώνεται και η δήλωση συμμόρφωσης που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα δεν θα περιληφθεί στην άδεια κυκλοφορίας.

Η συμμόρφωση μπορεί να αξιολογείται μόνον εάν παρέχονται πλήρεις εκθέσεις μελετών. Για τη διευκόλυνση του έργου των αρμόδιων αρχών και, κατά περίπτωση, της παιδιατρικής επιτροπής στην έκδοση γνώμης σχετικά με τη συμμόρφωση, ενθαρρύνεται η παρουσίαση έκθεσης συμμόρφωσης κατά τον χρόνο υποβολής της αίτησης. Εάν η γνώμη της παιδιατρικής επιτροπής ζητείται από τον αιτούντα για άδεια κυκλοφορίας ή τροποποίηση δυνάμει του άρθρου 23 παράγραφος 2 στοιχείο α) πριν από την υποβολή της αίτησης, επισυνάπτεται αντίγραφο της εν λόγω γνώμης στην αίτηση, όπως προβλέπεται στο άρθρο 23 παράγραφος 2 τελευταίο εδάφιο.

Για φαρμακευτικά προϊόντα που υπάγονται στο πεδίο εφαρμογής των άρθρων 7 ή 8, η έκθεση συμμόρφωσης πρέπει να αναφέρει, υπό μορφή πίνακα, τον τρόπο με τον οποίο καλύπτεται κάθε υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού και, για τις αιτήσεις που υπάγονται στο άρθρο 8 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, τον τρόπο με τον οποίο καλύπτεται κάθε υφιστάμενη και νέα ένδειξη, φαρμακευτική μορφή και οδός χορήγησης από τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 7 παράγραφος 1 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα. Πρέπει να περιλαμβάνεται επίσης ένας χωριστός πίνακας, ο οποίος θα αφορά την απόφαση για το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, τη θέση του αιτούντος όσον αφορά τη συμμόρφωση με τα κύρια στοιχεία της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά ή της τροποποίησης και, όταν υποβάλλεται με την αίτηση έκδοσης άδειας κυκλοφορίας, διασταυρούμενες παραπομπές για κάθε κύριο στοιχείο του προγράμματος παιδιατρικής έρευνας με τη θέση στο σχετικό τμήμα της αίτησης έκδοσης άδειας κυκλοφορίας. Στην περίπτωση τροποποιήσεων ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, ο πίνακας πρέπει να βασίζεται στην πιο πρόσφατη απόφαση του Οργανισμού.

Επισημαίνονται τα ακόλουθα:

- η οικεία αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός διενεργούν λεπτομερή έλεγχο κάθε κύριου στοιχείου της απόφασης του ΕΜΕΑ για το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας σε σχέση με τα στοιχεία που υποβλήθηκαν πραγματικά,
- καθώς η απόφαση για το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας περιλαμβάνει τα ελάχιστα κρίσιμα στοιχεία για καθένα από τα μέτρα, ο υποβάλλον την αίτηση έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην αγορά ή τροποποίησης πρέπει να συμμορφώνεται με κάθε στοιχείο,

- εάν η απόφαση του ΕΜΕΑ για το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας περιλαμβάνει μέτρα χρησιμοποιώντας υποθετικές εκφράσεις, όπως «θα μπορούσε» ή «όπως», η συμμόρφωση μπορεί να επιβεβαιώνεται, ακόμη και αν τα εν λόγω μέτρα δεν εφαρμόστηκαν όπως προτείνεται,
- στην περίπτωση γνώμης της παιδιατρικής επιτροπής σχετικά με τη συμμόρφωση βάσει του άρθρου 23 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, οι λόγοι αποδοχής ή απόρριψης της συμμόρφωσης θα αναφέρονται σαφώς στη γνώμη.

Εάν το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας δεν περιλαμβάνει καμία μελέτη η οποία ολοκληρώθηκε πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, η δήλωση συμμόρφωσης που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα θα έχει ως εξής: «Η ανάπτυξη του παρόντος προϊόντος συμμορφώθηκε με όλα τα μέτρα που προβλέπονται στο εγκεκριμένο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας (αριθμός αναφοράς). Για τον σκοπό της εφαρμογής του άρθρου 45 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, όλες οι μελέτες που περιέχονται στο εγκεκριμένο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας (αριθμός αναφοράς) ολοκληρώθηκαν μετά την έναρξη ισχύος του εν λόγω κανονισμού».

Εάν το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας περιλαμβάνει μερικές μελέτες οι οποίες ολοκληρώθηκαν πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, η δήλωση συμμόρφωσης που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα θα έχει ως εξής: «Η ανάπτυξη του παρόντος προϊόντος συμμορφώθηκε με όλα τα μέτρα που προβλέπονται στο εγκεκριμένο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας (αριθμός αναφοράς). Για τον σκοπό της εφαρμογής του άρθρου 45 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, σημαντικές μελέτες που περιέχονται στο εγκεκριμένο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας ολοκληρώθηκαν μετά την έναρξη ισχύος του εν λόγω κανονισμού».

#### 4. ΤΜΗΜΑ 3: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΞΕΚΙΝΗΣΑΝ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΚΑΙ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΙΣΧΥΟΣ ΤΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

##### 4.1. Ιστορικό

Προκειμένου οι μελέτες που ξεκίνησαν πριν από την έναρξη ισχύος του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα <sup>(1)</sup> να αποτελέσουν τη βάση για τη χορήγηση των ανταμοιβών και των κινήτρων που προβλέπονται στα άρθρα 36, 37 και 38 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα, πρέπει να ολοκληρωθούν μετά την έναρξη ισχύος του κανονισμού και να θεωρούνται σημαντικές (άρθρο 45 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα).

Στη δήλωση συμμόρφωσης που αναφέρεται στο άρθρο 28 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα θα αναφέρεται κατά πόσον οι μελέτες που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας, οι οποίες ξεκίνησαν πριν από και ολοκληρώθηκαν μετά την έναρξη ισχύος του κανονισμού, θεωρούνται σημαντικές κατά την έννοια του άρθρου 45 παράγραφος 3 του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα.

##### 4.2. Κριτήρια αξιολόγησης

Γενικά, η σημασία των μελετών καθορίζεται από τη συνάφεια, από κλινική άποψη, των παραγόμενων δεδομένων για τον παιδιατρικό

πληθυσμό και όχι από τον αριθμό των μελετών. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ένα σύνολο μη σημαντικών μελετών μπορεί να θεωρηθεί σημαντικό, εάν το σύνολο των αποτελεσμάτων τους αναμένεται να παράσχει σημαντικές και συναφείς από κλινική άποψη πληροφορίες.

Για να πληρούν τις προϋποθέσεις των ανταμοιβών και των κινήτρων που προβλέπονται στα άρθρα 36, 37 και 38, οι σημαντικές μελέτες πρέπει να ολοκληρωθούν μετά την έναρξη ισχύος του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα. Μια μελέτη θεωρείται ότι ολοκληρώθηκε όταν η τελευταία επίσκεψη του τελευταίου ασθενούς έλαβε χώρα, όπως προβλέπεται στην πιο πρόσφατη έκδοση του πρωτοκόλλου (όπως αυτό υποβλήθηκε στις αρμόδιες αρχές) και, συγκεκριμένα, μετά την ημερομηνία έναρξης ισχύος του κανονισμού για τα παιδιατρικά φάρμακα. Οι ανοικτές παρατάσεις μελετών που συνίστανται σε θεραπεία συντήρησης των ασθενών που περιλαμβάνουν δεν θα θεωρούνται ότι συνεχίζονται μετά την έναρξη ισχύος του κανονισμού, εάν κάτι τέτοιο δεν περιλαμβάνεται στο πρωτόκολλο που υποβλήθηκε στις οικείες αρμόδιες αρχές.

Ο Οργανισμός ή οι αρμόδιες αρχές θα αξιολογήσουν κατά περίπτωση τη σημασία κάθε μελέτης που προτείνεται στο πλαίσιο ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας. Ωστόσο, τα παραδείγματα που ακολουθούν μπορούν να αποτελέσουν οδηγό για την αξιολόγηση της σημασίας των μελετών.

Οι ακόλουθοι τύποι μελετών θα θεωρούνται γενικά σημαντικοί:

1. συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας (τυχαιοποιημένες/ ενεργού ελέγχου ή εικονικού φαρμάκου)·
2. μελέτες καθορισμού της δοσολογίας·
3. προοπτικές μελέτες κλινικής ασφάλειας, εάν τα αποτελέσματα αναμένεται να συμβάλλουν με σημαντικό τρόπο στην ασφαλή χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος στον παιδιατρικό πληθυσμό (περιλαμβάνονται μελέτες για τη μεγέθυνση και την ανάπτυξη)·
4. μελέτες παραγωγής μιας νέας φαρμακοτεχνικής μορφής ηλικιακά προσαρμοσμένης, εάν η φαρμακοτεχνική μορφή αναμένεται να είναι συναφής από κλινική άποψη με την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος από τον παιδιατρικό πληθυσμό·
5. μελέτες φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής: καλά τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, εάν ενδέχεται να παράσχουν ουσιαστικά δεδομένα, τα οποία θα καταστήσουν περιττή τη μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας και θα απαλλάξει, επομένως, τα παιδιά που θα έπρεπε να συμμετάσχουν σε μια ευρύτερη δοκιμή.

Προκειμένου να θεωρηθούν σημαντικές, οι μελέτες πρέπει κανονικά να καλύπτουν όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού που πάσχουν από την πάθηση για την οποία δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, εκτός εάν χορηγήθηκε παρέκκλιση. Ωστόσο, κατά περίπτωση, μελέτες που διενεργήθηκαν σε ένα μόνο υποσύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού μπορούν να θεωρηθούν σημαντικές εάν είναι επαρκώς εκτενείς ή εάν συμβάλλουν με σημαντικό τρόπο στη θεραπεία των παιδιών ή εάν διενεργούνται σε ένα υποσύνολο που θεωρείται ιδιαίτερα δύσκολο να μελετηθεί, για παράδειγμα τα νεογνά. Εάν είναι ήδη διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού, πρέπει να αποφεύγεται η διενέργεια μελετών με το ίδιο αντικείμενο και, επομένως, οι περιττές μελέτες δεν θα θεωρούνται σημαντικές.

<sup>(1)</sup> Στις 26 Ιανουαρίου 2007.