

## II

(Teatised)

## EUROOPA LIIDU INSTITUTSIOONIDE JA ORGANITE TEATISED

## KOMISJON

**Komisjoni teatis — Suunis pediatrilise uuringu programmi heakskiitmise või muutmise taotluste ja uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise taotluste sisu ja vormi ning vastavuskontrollide läbiviimise ja uuringute olulisuse hindamiskriteeriumide kohta**

(2008/C 243/01)

## 1. SISSEJUHATUS

Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004<sup>(1)</sup> muutmise kohta (edaspidi „pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitlev määrus“) jõustus 26. jaanuaril 2007. aastal. Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse eesmärk on hõlbustada lastel kasutatavate ravimite väljatootamist ja nende kättesaadavust, tagada, et lastel kasutatavad ravimid on läbinud kvaliteetsed teadusuuringud ja saanud nõuetekohase loa kasutamiseks lastel, ning parandada kättesaadavat teavet ravimite kasutamise kohta eri lasterühmadel. Need eesmärgid tuleks saavutada ilma, et lastega tehtaks tarbetuid kliinilisi uuringuid või lükataks edasi ravimite lubamist muude vanuserühmade jaoks.

Nende eesmärkide saavutamiseks kehtestatakse pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määrusega ravimitööstusele mitmed nõuded, mida rakendada ravimite väljatootamisel, ning luuakse ravimitööstusele soodustused lastel uuringute läbiviimist käsitlevate nõuete täieliku täitmise eest. Määrusega luuakse lastel kasutatavate patentimata ravimite väljatootamise stiimulina uut tüüpi müügiluba — pediatrias kasutatava ravimi müügiluba (PUMA). Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määrusega luuakse ka raamistik nimetatud määruse rakendamise korraldamiseks, muu hulgas ka pediatriakomitee loomiseks Euroopa Ravimiameti (edaspidi „amet“) juurde.

Vastavalt pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklile 10 esitatakse käesolevas suunises üksikasjalik kord, mis käsitleb pediatrilise uuringu programmi heakskiitmise või

muutmise taotluste ning uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise taotluste sisu ja vormi. Suuniseiga kehtestatakse ka pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklis 23 ja artikli 28 lõikes 3 osutatud vastavuskontrollide läbiviimise kord<sup>(2)</sup>. Lisaks sellele esitatakse suunises sama määruse artikli 45 lõike 4 kohaselt kriteeriumid enne pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse jõustumist alustatud ja pärast selle jõustumist lõpetatud uuringute olulisuse hindamiseks<sup>(3)</sup>.

Käesoleva suuniseiga seotud mõisted on esitatud direktiivis 2001/83/EÜ, direktiivis 2001/20/EÜ, määruses (EÜ) nr 141/2000 ning pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitlevas määruses. Lisaks kasutatakse käesolevas suunises järgnevalt toodud mõisteid ja määratlusi.

- a) **Haigusseisund** — igasugune kõrvalekalle või kõrvalekalded tavalisest kehaehitusest või keha tavalisest talitlusest, mis ilmneb/ilmnevad iseloomulike märkide ja sümptomite kaudu (üldiselt üldtunnustatud haiguse või sündroomina).
- b) **Pediatrilise uuringu programmi näidustus** — kavandatav (ad) näidustus(ed) lastel pediatrilise uuringu programmi läbiviimiseks pediatrilise uuringu programmi esitamise ajal. Programm peab kindlaks määrama, kas ravim on kavandatud haigusseisundi diagnoosimiseks, ennetamiseks või raviks.

<sup>(2)</sup> Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklis 10 sätestatakse: Konsulteerides liikmesriikide, ameti ja teiste huvitatud isikutega, koostab komisjon üksikasjaliku korra, mis käsitleb sisu ja vormi, millele pediatrilise uuringu programmi heakskiitmise või muutmise taotlused ning uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise taotlused peavad vastama, et neid saaks käsitada kehtivana, ning artiklis 23 ja artikli 28 lõikes 3 osutatud vastavuskontrollide läbiviimist.

<sup>(3)</sup> Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 45 lõikes 4 sätestatakse: „Ametiga kooskõlastades koostab komisjon vastavalt lõikele 3 suunised uuringute olulisuse hindamiskriteeriumide määratlemiseks“.

<sup>(1)</sup> ELT L 378, 27.12.2006, lk 1.

- c) **Kavandatud ravinäidustus** — täiskasvanute ja laste ravi näidustus, nagu kavandatud pediatrilise uuringu programmis selle esitamise ajal.
- d) **Lubatud ravinäidustus** — müügiloas sisalduv täiskasvanute ja laste ravi näidustus. See on müügiloa taotlusega esitatud kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe andmete hindamise tulemus.
- e) **Meetmed** — pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 15 lõikes 2 nimetatud meetmed sisaldavad uuringuid, katseid, andmeid ja farmatseutilist arendustegevust uue teadusliku teabe loomiseks, mille eesmärk on genereerida vajalikke andmeid nende haigusseisundite kindlakstegemiseks, mille puhul võidakse ravimit lubada laste ravimiseks, kaasa arvatud vanusele vastava ravimi koostise väljatöötamine kõigile haigusseisundist mõjutatud lasterühmadele, nii nagu on ette nähtud pediatrilise uuringu programmis.

## 2. 1. JAGU: PEDIAATRILISE UURINGU PROGRAMMI HEAKSKIITMISE VÕI MUUTMISE TAOTLUSTE JA UURINGUST LOOBUMISE VÕI UURINGU EDASILÜKKAMISE TAOTLUSTE SISU JA VORM

### 2.1. Üldpõhimõtted ja vorm

Pediatrilise uuringu programmi heakskiitmise või muutmise taotluste ja uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise taotluste jaoks vajaliku olemasoleva teabe hulk on teadupärast üsna erinev, sõltudes sellest, kas ravim on varases kliinilise väljatöötamise staadiumis või on sel juba müügiluba ning uuringuid tehakse uute või avaramate kasutusvõimaluste leidmiseks. Kuna sõltumata toote väljatöötamise staadiumist tuleb pediatrilise uuringu programmi, uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise taotluste puhul kasutada ühte ja sama vormi, ei ole igas taotluse osas alati võimalik esitada põhjalikku teavet. Sel juhul tuleb vastavas osas viidata andmete või teabe puudumisele. Teabe olemasolul tuleb taotluses siiski esitada kogu pediatrilise uuringu programmi ning loobumise või edasilükkamise taotluste hindamist võimaldav teave, olenemata sellest, kas see on toote seisukohalt soodne või ebasoodne. Siia kuuluvad üksikasjad kõigi ravimit puudutavate lõpetamata või katkestatud farmakoloogilis-toksikoloogiliste katsete või kliiniliste uuringute või katsetuste kohta ja/või taotluses mittesisalduvaid ravinäidustusi puudutavate läbiviidud uuringute kohta.

Ühte ja sama taotlusvormi tuleb kasutada nii pediatrilise uuringu programmi heakskiitmise, uuringust loobumise, uuringu edasilükkamise või nende kombinatsiooni taotlemiseks. Eri taotluseliikide esitamisel täidetakse taotluse eri osad järgmiselt:

- A osa: haldusteave ja ravimiinfo;
- B osa: ravimi üldine väljatöötamine koos teabega haigusseisundite kohta;
- C osa: konkreetse ravimi puhul uuringutest loobumise taotlused;
- D osa: pediatrilise uuringu programm;
- E osa: uuringu edasilükkamise taotlused;

— F osa: lisad.

Kuna kasutatakse ühte ja sama taotlusvormi, jääb konkreetsete taotlusliikide puhul mõni osa täitmata.

Nagu on nõutud pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 7 lõikes 2, peab üks ja sama taotlus ühes pediatrilise uuringu programmi või uuringust loobumisega (uuringu edasilükkamisega või ilma) käima kõigi lasterühmade kohta. Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikkel 8 reguleerimisalasse jäävate toodete taotlused peavad hõlmama olemasolevaid ja uusi näidustusi, ravimvormi ja manustamisviise. Sel juhul tuleb taotluses esitada üks põhjalik pediatrilise uuringu programm. Ka siis, kui üheaegselt on kavas välja töötada ravimeid mitme näidustuse jaoks, tuleb taotluses esitada ainult üks põhjalik pediatrilise uuringu programm.

Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 2 järgi on lapsed kõik inimesed alates sünnist kuni 18. eluaastani. See tähendab kuni 18. aastaseks saamiseni, 18-aastased aga välja arvatud. Lapsed hõlmavad mitut vanuserühma, mis on määratletud näiteks rahvusvahelistes suunistes<sup>(1)</sup> järgmiselt: ennetähtaegsed ja tähtaegsed vastsündinud vanuses 0 kuni 27 päeva, väikelapsed vanuses 1 kuni 23 kuud, lapsed vanuses 2 kuni 11 aastat ja noorukid vanuses 12 kuni 18 aastat. Kui peetakse vajalikuks, on lubatud kasutada ka muid vanuserühmade määratlusi, kuid sel juhul tuleb rühmade valikut selgitada ja põhjendada.

Pediatrias kasutatava ravimi müügiloa jaoks pediatrilise uuringu programmi koostamisel soovitakse iga vanuserühma puhul kaaluda, kas sellel võib olla vajadust asjaomase ravimi järele.

Taotluste esitamise lihtsustamiseks on Euroopa Ravimiamet teinud Internetis kättesaadavaks vormid, mis järgivad käesoleva suunise ülesehitust (avaldatud aadressil <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/paediatrics/pips.htm>).

### 2.2. A OSA: haldusteave ja ravimiinfo

On selge, et tootearenduse varases staadiumis pole taotluse A osa kõikides jagudes alati võimalik esitada põhjalikke vastuseid. Siiski tuleb täita kõik A osa jaod ning kui teave puudub, tuleb see nii ka märkida.

#### 2.2.1. A.1: Taotleja nimi või ärinimi ja aadress ning kontaktisik

Esitada tuleb pediatrilise uuringu programmi, uuringust loobumise või uuringu edasilükkamise taotleja nimi ja aadress. Taotlejaks võib olla juriidiline või füüsiline isik või Euroopa Majanduspiirkonnas registreeritud firma. Samuti tuleb esitada isiku andmed, kes on volitatud suhtlema ravimiametiga menetluse ajal; kui pärast ravimiameti otsuse tegemist suhtleb ametiga keegi teine, siis ka selle isiku andmed.

<sup>(1)</sup> Rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (ICH) suunis E11, avaldatud veebilehel [www.ich.org](http://www.ich.org)

Kuna ravimiameti otsused kuuluvad avaldamisele, soovitatakse taotlejal esitada kontaktandmed (telefon/faks/e-post) huvitatud osapoolte päringute esitamiseks, mille amet seejärel koos otsusega avalikuks teeb.

Kui taotleja on komisjoni määruse (EÜ) nr 2049/2005 (<sup>1</sup>) kohaselt mikro-, väikese või keskmise suurusega ettevõtte, tuleb see eraldi märkida.

#### 2.2.2. A.2: Toimeaine nimetus

Esitada tuleb toimeaine soovituslik rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN), vajadusel koos soola- ja hüdraadivormiga. Kui soovituslikku rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust ei ole veel olemas, tuleb kasutada kavandatavat rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust. Kui pole olemas mingit rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust, tuleb kasutada Euroopa farmakopöa nimetust; kui aine ei ole ka Euroopa farmakopöas, tuleb kasutada selle tavalist üldnimetust. Üldnimetuse puudumisel peab esitama täpse teadusliku nimetuse. Ainete puhul, millel ei ole täpset teaduslikku nimetust, tuleb kirjeldada, kuidas ja millest need valmistati, lisades vajadusel kõik vajalikud üksikasjad. Toimeaine ainsa tähisena ei saa kasutada firma- või laborikoodi.

Arvestades taotluste esitamise tähtaega, võib esitada vaid toimeaine esialgsed nimed. Sellisel juhul ning juhul, kui taotlus esitatakse uuesti, näiteks pediatrilise uuringu programmi muutmise korral, on soovitatav tuua dokumendis ära kõik järjestikused nimemuutused.

#### 2.2.3. A.3: Ravimi liik

Täpsustada tuleb taotluses esitatud ravimi liik (nt keemiline ühend, bioloogiline toode, vaktsiin, geeniteraapia ravim, somaatilise rakuteeraapia ravim vms). Lisaks tuleb võimalusel täpsustada farmakoloogiline eesmärk ja toimemehhanism. Kui ravimile on omistatud farmakoterapeutiline rühm ja anatoomilis-terapeutiline keemiline kood, tuleb lisada ka need. Kui ravimile ei ole veel ühenduses lubatud või kui loaga ravimi puhul kavandatakse arendada uut näidustust, tuleb vastavalt mõnele tunnustatud klassifikatsioonisüsteemile, näiteks Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvahelisele haiguste klassifikatsioonile (ICD-10) nimetada nii täiskasvanutel kui ka lastel esinevad haigusseisundid, mille puhul taotluse esitamise ajal kavatakse ravimit diagnoosimiseks, ennetamiseks või raviks kasutada.

#### 2.2.4. A.4: Üksikasjad ravimi kohta

Esitatava teabe täpsus sõltub sellest, kas taotlus vastab:

1. pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklile 7, mis käsitleb ravimeid, mis ei ole ühenduses (EMP) veel lubatud;

2. pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklile 8, mis käsitleb ravimeid, mis on ühenduses (EMP) loa saanud ning millel on täiendava kaitse tunnistus või patent, mis vastab täiendava kaitse tunnistuse andmise tingimustele;

3. pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklile 30, mis käsitleb ravimeid, mida töötatakse välja pediatrias kasutatava ravimi müügiloo saamiseks.

Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklitega 7 või 8 hõlmatud ravimite puhul tuleb esitada teave ravimi kõigi väljatöötamisel olevate eri koostiste kohta sõltumata nende tulevasest kasutamisest pediatrias. Lisaks tuleb artikliga 8 hõlmatud ravimite taotluse jaos A.6 esitada teave lubatud kogus(t)e, ravimvormi(de) ja manustamisviisi(de) kohta. Ravimite puhul, mida töötatakse välja pediatrias kasutatava ravimi müügiloo saamiseks, tuleb esitada teave ettenähtud kogus(t)e, ravimvormi(de) ja manustamisviisi(de) kohta.

#### 2.2.5. A.5: Regulaatiivne teave haigusseisundite ja laste ravimite kasutatavate ravimite väljatöötamisega seotud kliiniliste uuringute kohta

Selles jaos tuleb tabeli kujul esitada regulaatiivne teave haigusseisundite ja laste ravimite kasutatavate ravimite väljatöötamisega seotud kliiniliste uuringute kohta. Euroopa Majanduspiirkonnas (EMP) läbiviidud kliiniliste uuringute kohta esitage tabeli kujul kliiniliste uuringute, mis on seotud laste haigusseisunditega ja ka täiskasvanute haigusseisunditega, kui need mõjutavad lastel kasutatavate ravimite väljatöötamist. Väljaspool EMPd läbiviidud kliiniliste uuringute kohta esitage ainult tabeli kujul lastega läbi viidud ja vastavate haigusseisunditega seotud kliinilistest uuringutest.

Nii EMPs kui ka väljaspool EMPd läbiviidud uuringute kohta esitatav teave peab sisaldama kinnitust, et iga kliiniline uuring viidi läbi hea kliinilise tava kohaselt.

#### 2.2.6. A.6: Ravimi müügiloo staatus

Teave ravimi müügiloo staatuse kohta tuleb esitada tabeli kujul.

Ravimite puhul, millele ei ole veel lubatud ja mis seega on hõlmatud pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikliga 7, tuleb esitada müügiloo staatus väljaspool EMPd.

Turul olevate ravimite puhul, millel on täiendava kaitse tunnistus või patent, mis vastab täiendava kaitse tunnistuse andmise tingimustele, ning mis seega on hõlmatud pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikliga 8, tuleb esitada müügiloo staatus EMPs. Müügiloo staatuse osas väljaspool EMPd tuleb lisada teave ainult lastel kasutatavate ravimite müügiloo kohta.

(<sup>1</sup>) ELT L 329, 16.12.2005, lk 4.

Ravimite puhul, mida töötatakse välja pediaatrias kasutatava ravimi müügiloa saamiseks, tuleb esitada teave sama toimeainet sisaldavate EMPs lubatud ravimite müügiloa kohta.

Esitada tuleb teave kõigi reguleerivate meetmete kohta, mis väljaspool EMPd piiravad ravimi kasutamist ohutuse huvides. Siia kuuluvad kõik ravimi turult kõrvaldamised, näidustuse piirangud või uued vastunäidustused.

#### 2.2.7. A.7: Reguleerivate asutuste nõuanded lastel kasutatava ravimi väljatöötamise kohta

Pediaatriakomiteele tuleb esitada kõigi, ka kolmandate riikide pädevate asutuste otsused, arvamused ja nõuanded, ka teadus- alased nõuanded, lastel kasutatava ravimi väljatöötamise kohta. Siia kuuluvad kõik reguleerivate asutuste kirjalikud päringud pediaatrilise teabe saamiseks. Asjassepuutuvate dokumentide koopiad tuleb lisada taotluse osale A.10.

#### 2.2.8. A.8: Harva kasutatava ravimi staatus EMPs

Selgelt tuleb välja tuua, kas Euroopa komisjoni otsusega on ravimile omistatud harva kasutatava ravimi nimetus. Harva kasutatava ravimi nimetuse olemasolul tuleb esitada ühenduse harva kasutatavate ravimite registri number. Kui harva kasutatava ravimi nimetus on taotlemisel, tuleb sellele viidata, menetluses olevate taotluste puhul tuleb märkida Euroopa Ravimiameti harva kasutatava ravimi nimetuse menetlusnumber.

#### 2.2.9. A.9: Kavandatav müügiloa/edasiarenduse/muudatuse taotlus

Vajadusel tuleb märkida taotluse esitamise kavandatav kuupäev ühes viitega, kas müügiloa või muudatuse taotlus esitatakse tsentraalselt või vastastikuse tunnustamise alusel (detsentraalselt). Ravimite puhul, millele ei ole veel luba antud ja mis seega on hõlmatud pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikliga 7, tuleb esitada täiskasvanute farmakokineetiliste uurin- gute läbiviimise tähtaeg.

#### 2.2.10. A.10: Vajadusel lisatavad dokumendid

Käesolevas jaos peab lisama järgmised dokumendid, kui need on olemas:

- volikiri isikule, kes on volitatud esinema taotleja nimel;
- Euroopa Ravimiameti juures tegutseva inimtervishoiu kasu- tatavate ravimite alalise komitee kõigi teadusalaste nõuannete koopiad;
- EMP lepinguriikide pädevate asutuste teadusalaste nõuannete koopiad;
- Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiameti kirjalike teabe- nõuete koopiad ja/või väljaspool EMPd asuvate reguleerivate

asutuste kõigi pediaatrilist teavet sisaldavate nõuannete/arva- muste/otsuste koopiad;

- koopiad Euroopa Komisjoni otsustest ravimile harva kasuta- tava ravimi nimetuse omistamise kohta;
- koopiad Euroopa Ravimiameti kõigist eelnevatest otsustest pediaatrilise uuringu programmide kohta või pediaatriako- mitee negatiivne arvamus selliste programmide kohta;
- hiljuti EMPs müügiloa saanud ravimi omaduste kokkuvõtte koopia.

#### 2.2.11. A.11: Euroopa Ravimiameti otsuse tõlgete tabel

Kui Euroopa Ravimiameti otsust taotletakse mõnes muus ELi ametlikus keeles peale inglise keele, tuleb selles keeles esitada ka toimeaine nimetus, haigusseisund, ravimvorm ja manustamisviis.

### 2.3. B osa: ravimi üldine väljatöötamine koos teabega haigusseisundite kohta

Pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklite 7 ja 8 reguleerimisalasse jäävate väljatöötamisel olevate ravimite puhul tuleb B osas loetleda, kuidas need iga näidustuse ja iga lasterühma korral vastavad artiklite 7 ja 8 nõuetele. Siin tuleb esitada ka laste haiguste/haigusseisundite üksikasjad ühes sarna- sustega täiskasvanute ja laste ning laste eri vanuserühmade puhul ning teave levimuse, esinemissageduse, diagnoosi- ja ravimeeto- dite ning alternatiivsete raviviiside kohta.

Kui ravim on välja töötatud ainult lastel kasutamiseks ja kogu B osas nõutud teave selle kohta pole kättesaadav, tuleb sellele selgelt viidata.

#### 2.3.1. B.1: Haiguste/haigusseisundite sarnasuste ja erinevuste võrdlus eri inimrühmades

Iga haiguse või haigusseisundi kohta, millel kas juba on olemas loa saanud ravinäidustus või mille osas alles toimub arenduste- gevus (näiteks töötatakse välja uusi ravimeid või lubatud ravimi- tele uusi näidustusi), tuleb taotluses märkida, kas seda esineb ka lastel. Esitama peab haiguste või haigusseisundite kirjelduse, et võrrelda võimalikke erinevusi või sarnasusi:

- täiskasvanute ja laste vahel;
- laste eri vanuserühmade vahel.

Erilist rõhku tuleb laste eri vanuserühmade puhul panna haiguse raskusele, etioloogiale, epidemioloogiale, kliinilistele nähtudele ja prognoosile ning patofüsioloogiale. Tugineda võib avaldatud teatme- või õppekirjandusele.

Esitada tuleb teave haiguse/haigusseisundi tunnuste ilmnenemise varaseima vanuse või vanuserühmade alumise ja ülemise piiri kohta ning võimalusel samuti teave esinemissageduse ja/või levimuse kohta ühenduses, seda eriti juhul, kui kavas on taotleda loobumist konkreetse ravimi uuringutest konkreetsetel lasterühmadel. Selle teabe puhul võib tugineda olemasolevale avaldatud teatmekirjandusele.

Esitama peab farmakoloogiliste omaduste ja toimemehhanismi lühikirjelduse. Kirjeldada tuleb ravimi ohutuse ja tõhususe kõiki eeldatavaid, nii teadaolevaid kui ka oletatavaid, erinevusi ja sarnasusi, keskendudes võrdlusele:

— täiskasvanute ja laste vahel;

— laste eri vanuserühmade vahel.

### 2.3.2. B.2: Kaasaegsed diagnoosimis-, ennetus- ja raviviisid laste puhul

Iga haiguse või haigusseisundi kohta, millel kas juba on olemas loa saanud ravinäidustus või mille osas alles toimub arendustegevus (näiteks töötatakse välja uusi ravimeid või lubatud ravimitele uusi näidustusi), tuleb ära tuua ühenduses kasutatavad diagnoosimis-, ennetus- ja raviviisid, viidates teadus- ja meditsiinilise kirjandusele või muule asjakohasele teabele. Siia kuuluvad ka luba mitte omavad ravimeetodid, kui need vastavad ravi üldnõuetele ja on näiteks ära toodud rahvusvaheliselt tunnustatud ravisuunistes. Ülevaatlikkuse huvides tuleb kõnealune teave esitada tabeli kujul.

Ära toodud ravimeetodite puhul tuleb loa saanud ravimite kohta märkida võimalusel teave selle kohta, kas luba on antud vähemalt ühe liikmesriigi ametiasutuste poolt või tsentraliseeritud korras vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004. Selle teave võib esitada ülevaatliku tabelina. Selleks, et pediatriakomitee saaks võimalikult hea ülevaate haigusseisundi olemasolevatest diagnoosimis-, ennetus- ja raviviisidest, tuleb ära märkida ka ühenduses kasutatavad muud kõnealuse haiguse või haigusseisundi diagnoosimis-, ennetus- ja raviviisid, nagu kirurgiline sekkumine, radioloogilised uuringud, dieet ja füüsilised meetodid. Sellega seoses tuleb meditsiiniseadmete puhul esitada nende nimetus(ed) ja heakskiidetud kasutusala(d). Nimekiri peab direktiivi 93/42/EMÜ reguleerimisalasse jäävate meditsiiniseadmete puhul sisaldama kõiki vastavalt sellele direktiivile turuleviidud seadmeid ning direktiivi 90/385/EMÜ reguleerimisalasse jäävate aktiivsete siirdatavate meditsiiniseadmete puhul vastavalt sellele direktiivile turuleviidud või kasutusele võetud seadmeid.

Kui kõnealuse haigusseisundi diagnoosimis-, ennetus- ja raviviisid sisalduvad pediatrias kasutatavate ravimeid käsitleva määruse artikli 43 kohaselt koostatud ravivajaduste nimekirjas, tuleb seda nimetada.

### 2.3.3. B.3: Märkimisväärne raviga seotud kasu ja/või ravivajaduste täitmine

Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 6 lõike 2<sup>(1)</sup>, artikli 11 lõike 1 punkti c<sup>(2)</sup> ja artikli 17 lõike 1<sup>(3)</sup> alusel hindab pediatriakomitee, kas ravimist, millele kas on juba antud luba või mida kasutades viiakse läbi laste kliinilisi uuringuid, on märkimisväärset kasu laste ravimisel ja/või kas laste ravivajadused on täidetud. See hinnang on määrava tähtsusega otsustamiseks, kas pediatrilise uuringu programm saab positiivse arvamuse osaliseks või kas antakse võimalus uuringust loobuda.

Et võimaldada pediatriakomiteel hinnangut anda, peab taotlus sisaldama taotletava ravimi võrdlust nende haiguste ja haigusseisundite diagnoosimise, ennetamise ja ravi kaasaegsete viisidega, mis on esitatud B.2 osas lastel esinevate näidustuste all.

Märkimisväärse raviga seotud kasu üle otsustades arvestab pediatriakomitee ravitava, diagnoositava või ennetatava haigusseisundi iseloomu ja olemasolevaid andmeid asjaomase ravimi kohta.

Selle alusel võib märkimisväärne raviga seotud kasu tugineda ühele või mitmele punktile alljärgnevatest:

- a) mõistlik ootus, et juba müüdav või uus ravim on ohutu ja tõhus pediatrilise haigusseisundi ravimisel, mille jaoks turul puudub loaga ravim;
- b) eeldatav parem tõhusus laste ravis võrrelduna olemasolevate üldiste asjaomase haigusseisundi ravi, diagnoosimise ja ennetamise viisidega;
- c) eeldatav parem ohutus (kõrvaltoimete või võimalike ravivajaduste vähenemine) laste ravis võrrelduna olemasolevate üldiste asjaomase haigusseisundi ravi, diagnoosimise ja ennetamise viisidega;
- d) parem annustamis skeem või manustamisviis (annuste arv päevas, suukaudne manustamine veenisisesel asemel, ravi kestuse vähendamine), mille tulemusel paraneb ohutus, tõhusus ja ravisoostumus;
- e) uue, kliiniliselt sobiva ja vanusele vastava ravimikoostise olemasolu;

<sup>(1)</sup> Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 6 lõikes 2 sätestatakse: „Oma tööülesannete täitmisel peab pediatriakomitee kaaluma, kas kavandatud uuringutest on lastele oodata märkimisväärset raviga seotud kasu ja/või ravivajaduste täitmist”.

<sup>(2)</sup> Artikli 11 lõike 1 punktis c kohaselt lubatakse loobumist, kui „konkreetne ravim ei anna lastel märkimisväärset raviga seotud kasu, võrreldes olemasoleva raviga”.

<sup>(3)</sup> Artikli 17 lõike 1 hinnatakse pediatrilise uuringu programmi puhul, „kas eeldatav raviga seotud kasu õigustab kavandatud uuringuid”.

- f) uute kliiniliste ravialaste teadmiste olemasolu ravimi kasutamiseks lastel, mille tulemusel paraneb ravimi tõhusus ja ohutus laste ravis;
- g) varasemast erinev toimemehhanism, mille puhul paraneb laste ravi tõhusus ja ohutus;
- h) olemasolevad raviviisid ei rahulda ja vaja on alternatiivseid meetodeid, millel on parem eeldatav kasu ja riski suhe;
- i) lapse elukvaliteedi eeldatav paranemine.

Kuna ravimi väljatöötamise varases staadiumis võivad kogemused ravimi kasutamisest laste ravis puududa või olla väga piiratud, võib märkimisväärne raviga seotud kasu tugineda ka hästi põhjendatud ja usutavatele eeldustele. Selleks, et pediatriakomitee saaks hinnangu anda, tuleb neid eeldusi käsitleda põhjendatud argumentide ja asjakohase kirjanduse toel. Kui ravimi väljatöötamise varases staadiumis ei saa märkimisväärset raviga seotud kasu tõestada, kaalub pediatriakomitee vajadusel uuringust loobumist või uuringu edasilükkamist.

Kui ravivajadus on kantud pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 43 kohaselt koostatud ravivajaduste nimekirja, tuleb taotluses sellele viidata (<sup>1</sup>). Kui taotleja arvates vastab lastel kasutatava ravimi kavandatav väljatöötamine teatud ravivajadusele ja seda ravivajadust ei ole seni pediatriakomitee koostatud nimekirja kantud, tuleb esitada piisav teave selle eelduse selgitamiseks.

#### 2.4. C osa: konkreetse ravimi puhul uuringust loobumise taotlused

Uuringust loobumist võib vastavalt pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 11 lõikele 2 lubada kas ühe või mitme konkreetse laste vanuserühma või ühe või mitme konkreetse ravinäidustuse või nende kahe kombinatsiooni puhul. Konkreetse ravimi puhul uuringust loobumise taotluses tuleb selgelt esitada selle ulatus laste vanuserühma ja näidustuste osas.

Kuna uuringust loobumisega võib ühtlasi osaliselt või täielikult täita pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 8 teises lõigus esitatud nõudeid, tuleb täpsustada ka manustamisviisi ja ravimvormi.

##### 2.4.1. C.1: Uuringust loobumine ravimirühma puhul

Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklite 7 ja 8 nõuete täitmiseks ei ole vaja konkreetse ravimi puhul uuringust loobumist, kui ravinäidustus ja laste vanuserühm on juba

(<sup>1</sup>) Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 43 kohaselt avaldab Euroopa Raviamet nimekirja hiljemalt 26. jaanuariks 2010.

hõlmatud uuringust loobumisega ravimirühma puhul (<sup>2</sup>). Kui vastava määruse artiklite 7 ja 8 nõuded on ainult osaliselt täidetud uuringust loobumisega ravimirühma puhul, kuid nõuete täielikuks täitmiseks on vaja uuringust loobumist konkreetse ravimi puhul, peab konkreetse ravimi puhul uuringust loobumise ulatust määratledes viitama uuringust loobumisele ravimirühma puhul.

Ettevõtted peaksid teavitama pediatriakomiteed sellest, kui saab teatavaks uus informatsioon, mis annab põhjuse uuringust loobumise ülevaatamiseks konkreetse ravimi või ravimirühma puhul vastavalt pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 14 lõikele 2.

##### 2.4.2. C.2: Põhjused uuringust loobumiseks konkreetse ravimi puhul

Uuringust loobumise põhjused on kindlaks määratud pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklis 11.

##### 2.4.2.1. C.2.1: Konkreetne ravim või ravimirühm ei ole tõenäoliselt tõhus või on ohtlik osale või kõigile lastele

Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 11 lõike 1 punktis a nimetatakse ühe uuringust loobumise lubamise põhjusena, et „konkreetne ravim või ravimirühm ei ole tõenäoliselt tõhus või on ohtlik osale või kõigile lastele”. Sellest tulenevalt võib uuringust loobumise taotlus põhineda tõendatud tõhususe puudumisel laste ravis. Eri lasterühmade puhul tuleb taotluses arvestada haigusseisundi või haiguse raskusega ja teiste meetodite olemasoluga, nagu B osas sätestatud. Esitada tuleb olemasolevad tõendid (vajadusel viidetega B osa teabele), mis kirjeldavad tõhususe puudumist kõigil või osadel lastel. Põhjendus peab võimalusel tuginema mittekliiniliste mudelite, uuringute ja katsete käigus täheldatud mõjudele.

Uuringust loobumise põhjendused, mis põhinevad tõenditel ravimi võimaliku ohtlikkuse kohta, võivad erineda sõltuvalt olemasolevatest ravimiga seotud kogemustest, kuna ravimi täielikud ohutusomadused ilmnevad tavaliselt alles pärast selle turule viimist. Neil alustel uuringust loobumise põhjendusteks võivad olla ravimi või ravimirühma farmakoloogilised omadused, mittekliiniliste uuringute tulemused, kliinilised uuringud või turustamisjärgsed andmed. Taotleja peab nime-tama, kas konkreetne ohutusküsimus on teada või aimatav.

Ravimi väljatöötamise varases staadiumis ei peeta olemasolevate andmete puudumist ohutuse või tõhususe kohta lastel piisavaks põhjenduseks uuringust loobumiseks.

(<sup>2</sup>) Vastavalt pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklile 12 ja artikli 25 lõikele 7 avalikustatakse uuringust loobumised ravimirühma puhul Euroopa Raviameti veebilehel.

2.4.2.2. C.2.2: Haigus või haigusseisund, mille jaoks konkreetne ravim või ravimirühm on ette nähtud, esineb ainult täiskasvanutel

Pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 11 lõike 1 punktis b nimetatakse ühe uuringust loobumise lubamise põhjusena, et „haigus või haigusseisund, mille jaoks konkreetne ravim või ravimirühm on ette nähtud, esineb ainult täiskasvanutel”. Sellest tulenevalt võib põhjendus tugineda üksikasjalikule tabelile haiguse levimuse ja esinemissageduse kohta eri rahvastikurühmades. Kõiki lapsi hõlmavate uuringutest loobumiste puhul peab põhjendus keskenduma eelkõige haigusseisundi/haiguse tunnuste ilmumise varaseimale staadiumile. Konkreetseid vanuserühmi hõlmavate uuringutest loobumiste puhul peab põhjendus keskenduma B osas kirjeldatud esinemissagedusele ja levimusele.

2.4.2.3. C.2.3: Olemasoleva raviga võrreldes ei anna konkreetne ravim lastel märkimisväärset raviga seotud kasu

Pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 11 lõike 1 punktis c nimetatakse ühe uuringust loobumise lubamise põhjusena, et „konkreetne ravim ei anna lastel märkimisväärset raviga seotud kasu, võrreldes olemasoleva raviga”. Sellest tulenevalt võib uuringust loobumise põhjendus tugineda märkimisväärse raviga seotud kasu puudumisele.

Kui taotletakse uuringust loobumist märkimisväärse raviga seotud kasu puudumise tõttu ning eriti juhul, kui taotlus esitatakse enne kliinilise uuringu andmete teatavakssaamist, võib uuringust loobumise põhjendus tugineda olemasolevate ravivastavate üksikasjalikule käsitlusele ning vastavate andmete olemasolul mittekliiniliste ja täiskasvanute kliiniliste andmete ekstrapoleerimisele.

## 2.5. D osa: pediaatrilise uuringu programm

2.5.1. D.1: Lastel kasutatava ravimi kavandatava väljatöötamise üldstrateegia

Kui B osa teemaks oli ravimi, sealhulgas täiskasvanutel kasutatava ravimi üldine väljatöötamine ning teave haigusseisunditest, keskendub D osa konkreetselt lastel kasutatava ravimi väljatöötamisele.

2.5.1.1. D.1.1: Pediaatrilise uuringu programmi näidustus

Pediaatrilise uuringu programmiga seoses tuleb märkida kavandatav(ad) näidustus(ed) lastel, vastavalt vajadusele kas osal või kõigil lasterühmadel. Selles osas tuleb nimetada, kas ravimit kavandatakse kõnealuste haiguste/haigusseisundite diagnoosimiseks, ennetamiseks või raviks.

2.5.1.2. D.1.2: Valitud vanuserühm(ad)

Pediaatrilise uuringu programm peab hõlmama kõiki lasterühmi, mille kohta ei käi uuringust loobumine. Uuritavad vanuserühmad peavad olema põhjendatud ning need võivad muutuda sõltuvalt ravimi farmakoloogiast, haigusseisundi avaldumisest eri vanuserühmadel ja muudest teguritest. Kui ei põhjendata teisiti, tuleb taotluses viidata rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi ja iniminterviühiohus kasutatavate ravimite komitee suunises E11 esitatud vanuseliigitusele. Need vanuserühmad on siiski laiapiirilised ja võivad hõlmata erinevaid küpsusastmeid. Lisaks vanusele võib lapsi liigitada ka muude näitajate põhjal, nagu raseduskestus sünnihetkel, puberteedistaadium ja neerutalitlus.

2.5.1.3. D.1.3: Teave kvaliteedi ning mittekliiniliste ja kliiniliste andmete kohta

Taotluses tuleb anda ülevaade ravimi väljatöötamisest, muu hulgas ravimi lastel kasutamise seotud farmatseutilisest arendustööst, ja võimalusel selle tulemustest. Esitada tuleb ka ülevaade kavandatavatest uuringutest täiskasvanutel. Need andmed tuleb esitada uuritava ravimi omaduste kokkuvõtte (uurijateatmiku) taolises vormis. Täielikke aruandeid läbiviidud mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest ei pea ära tooma, kuid nõudmise korral tuleb need esitada. Taotluses tuleb arvesse võtta kõiki olemasolevaid teaduslikke juhiseid ja nõuandeid ning põhjendada igasuguseid kõrvalekaldeid ravimi väljatöötamisel.

Lisaks peab taotluses esitama ülevaate igasugusest teabest ravimi kasutamise kohta lastel, viidates teadus- ja meditsiinikirjandusele ning muule asjakohasele infole, nagu teated ametlikult registreerimata ja luba mitte saanud kasutuse kohta, juhuslikud kokkupuuted või teadaolevad ravimirühma mõjud.

2.5.2. D.2: Strateegia kvaliteediküsimuste seisukohast

Selles jaos käsitletakse ravimi asjassepuutuvatele lasterühmadele manustamisega seotud keemilisi, farmatseutilisi, bioloogilisi ja biofarmatseutilisi aspekte. Käsitleda tuleb toote farmatseutilisest arendustööd ning lisaks ravimi väljatöötamise tavalistele nõuetele järgmisi olulisi küsimusi:

- vajadus ravimi erivormide või annusevormide järele seoses valitud lasterühma(de)ga ja valitud vormist või annusevormist tulenev kasu;
- võimalusel kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis;
- vanusele vastava annusevormi olemasolu või selle väljatöötamise ajakava;
- võimalikud ravimvormiga seotud küsimused (näiteks abiainetete sobivus lastele);
- ravimite manustamine lastele (näiteks manustamise erivahendid, toiduga segamise võimalus, kavandatavad pakendite sulgemissüsteemid jne);

— ravimvormi vastuvõetavus (sealhulgas maitse), s.t selle otstarbekohasus füüsikalis-keemilisest, bioloogilisest ja füsioloogilisest seisukohast. Juhul, kui ei ole võimalik välja töötada lastele sobivat ja vastuvõetavat ravimvormi tööstuslikuks tootmiseks, tuleb taotluses märkida, kuidas kavandatakse hõlbustada individuaalse kasutusvalmis ravimvormi ekstem-poraalset valmistamist.

Pediaatrilise näidustuse lisamisel võib tekkida vajadus uue ravimvormi või uue toimeainekoguse järele, näiteks tableti asemel vedeliku või uue toimeaineannusega tableti järele, kuna olemasolev ravimvorm või toimeainekogus ei pruugi kõigile või osadele lasterühmadele sobida. See tähendab, et pediaatrilise uuringu programmis peab alati käsitlema olemasolevate ravimvormide ja toimeainekoguste sobivust. Arvesse tuleb võtta ka võimalikke etnilisi ja kultuurilisi erinevusi manustamisviisides, vastuvõetavates annusevormides ja abiainetes.

### 2.5.3. D.3 Strateegia mittekliiniliste aspektide seisukohast

Selles jaos käsitletakse ravimi mittekliinilise väljatöötamise strateegiat, mida on vaja lisaks klassikalisele mittekliinilisele arendustööle või juba olemasolevatele andmetele. Kui andmeid ravimi inimestele ohutuse kohta ja tehtud loomkatseid ei peeta kavandatavale lasterühmale võimaliku ohutuse piisavaks kinnituseks, tuleb iga juhtumi puhul eraldi kaaluda katseid noorloomadega. Olemasolevaid teaduslikke juhiseid arvesse võttes tuleb arvestada järgnevalt toodud elemente:

- farmakoloogia:
  - vajadus tõestuse järele lastel kasutamiseks, näiteks mittekliiniliste *in vitro* ja/või *in vivo* mudelite kasutamine;
  - vajadus farmakodünaamiliste uuringute järele (nt et teha kindlaks annuse ja farmakodünaamilise näitajate suhe, kui on olemas usaldusväärne mudel põhjendamaks kõige asjakohasema liigi valikut võimalikuks uuringuks noorloomadega);
  - vajadus ohutuse farmakoloogia järele (uuringud, mis kasutavad mittekliinilisi *in vitro* ja/või *in vivo* mudeleid, et uurida füsioloogilise süsteemi konkreetset funktsiooni);
- farmakokineetika:
  - vajadus konkreetsete uuringute järele, mis põhjendavad noorloomadega tehtavate katsete jaoks kõige asjakohasema liigi valikut;
- toksikoloogia:
  - vajadus konkreetsete toksilisuse uuringute, sealhulgas toksikokineetika uuringute järele noorloomadega;
  - vajadus toksilisuse uuringute järele, et väljatöötamise teatavas staadiumis käsitleda konkreetseid, nt neurotoksilisuse, immunotoksilisuse või nefrotoksilisuse näitajaid;

— vajadus lokaalse taluvuse lisauuringute järele, näiteks annusevormide kohta nahakaudsel manustamisel.

### 2.5.4. D.4: Strateegia kliiniliste aspektide seisukohast

Selles jaos tuleb käsitleda ja põhjendada pediaatrilise ravimi kliinilise väljatöötamise strateegiat võrreldes tavalise arendustööga (sh täiskasvanutega tehtava arendustöö ja olemasolevate andmetega).

Selles jaos tuleb esitada ravimi väljatöötamiseks võetavad üldised kliinilised meetmed pediaatrilise uuringu programmi näidustuste ja lasterühma(de) osas. Ära tuleb tuua uuringu ülesehituse olulised aspektid ning esitada ravimi toimeainekogused ja piirangud kavandataval kliinilisel väljatöötamisel. Samuti tuleb siin käsitleda näitajate sobivust vastavalt vanuserühmale (iga üksikuuringu konkreetset ülesehitust kirjeldatakse jaos D.5.) Esitada tuleb kasutatava ravimikoostise üksikasjad ja kavad eri koostiste seostamiseks.

Taotluse strateegiaosas tuleb käsitleda andmete võimalikku ekstrapoleerimist täiskasvanutelt lastele ning vanematelt vanuserühmadelt noorematele. Selgitada tuleb täiskasvanute ja laste ravimi väljatöötamise vastastikust seost (ühised uuringud, andmed ja ajakavad).

Taotluses tuleb selgitada annustamise, ravimvormi(de) ja manustamisviisi(de) valiku põhimõtteid. Käsitlusest peab ilmnema, milliseid andmeid on uuringute läbiviimiseks vaja, et neid oleks võimalik seostada uuringute ajakavaga üldises ravimi väljatöötamise programmis.

Taotluses tuleb põhjendada, et isikud, keda kavatakse uurintesse kaasata, on representatiivsed selle rühma suhtes, kellele toodet kasutama hakatakse. Uuringud tuleb läbi viia nii vähe haavatavatel rühmadel kui võimalik (s.t pigem täiskasvanutel kui lastel, pigem vanematel kui noorematel lastel). Kui tulemusi ei saa noorematele vanuserühmadele ekstrapoleerida, tuleb seda põhjendada.

Vajadusel tuleb arvestada järgnevas toodud aspekte:

- farmakodünaamilised uuringud:
  - farmakodünaamilised erinevused täiskasvanute ja laste vahel (nt retseptorite ja/või süsteemide küpsuse mõju);
  - ekstrapoleerimine eri vanuserühmadelt (nt täiskasvanutelt ja/või vanematelt lastelt), kasutades vajadusel farmakodünaamilist modelleerimist;
  - eriuuringute vajadus konkreetsetes vanuserühmades;
  - farmakokineetika/farmakodünaamika biomarkerite käsitlemine;
  - farmakodünaamilise lähenemise kasutamine, eriti kui farmakokineetikat ei ole võimalik mõõta;



- farmakokineetilised uuringud:
  - farmakokineetikale tuginedes tõhususe ja ohutuse ekstrapoleerimise võimalus täiskasvanutel ja vanematelt lastelt;
  - võimalus kasutada pistelisi farmakokineetilisi uuringuid;
  - farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste uuringute kasutamine tõhususe ja ohutuse andmete ülekandmiseks täiskasvanutel või vanematelt lastelt;
  - võimalus toetada farmakokineetikat konkreetsetes vanuserühmades teabe alusel või ekstrapoleerida farmakokineetikat muudelt vanuserühmadelt;
  - ulatuslikumate uuringute vajaduse tekkides (näiteks eeldatavalt kõrge kineetilise muutlikkuse tõttu) vanuserühmade valiku käsitlemine;
  - populatsiooni farmakokineetika kasutamine;
  - koostoimete, organite funktsiooni halvenemise ja farmakogeneetika mõjude ekstrapoleerimise võimalus ning vajadus eriuuringute järele;
- tõhususe ja ohutuse uuringud:
  - konkreetsete annust reguleerivate uuringute vajaduse käsitlemine;
  - kavandatavate uuringutega seonduvate küsimuste käsitlemine, nagu platseebo või võrdlusravimi kasutamine, näitajate vastavus vanusele, nn surrogaatmarkerite kasutamine, uuringu alternatiivse ülesehituse ja analüüsi kasutamine, võimalike lühi- ja pikaajaliste ohutusuuringu vajadus ning võimalikud riskid vanuserühmade lõikes;
  - kui ravimil, millele on juba täiskasvanutel kasutamiseks luba antud, on kinnitatud Euroopa Liidu riskijuhtimiskava, tuleb pediatrilise uuringu programmi väljatöötamisel võtta arvesse kõiki sobivaid tegevusi riski minimeerimiseks lastele. Kui ELi riskijuhtimiskavas sisalduvad lapsed hõlmavad ravimiohutuse järelevalve uuringud, tuleb pediatrilise uuringu programmis viidata ka neile.

Pediatrilise uuringu programmis tuleb alati käsitleda lastega seotud pikaajaliste ohutusuuringu vajadust. Kui sellist uuringut peetakse vajalikuks, tuleb selle üksikasjad esitada ka ELi riskijuhtimiskavas või selle ajakohastatud versioonis, mis esitatakse koos müügiloo taotlusega, kuid mis põhimõtteliselt ei kuulu heakskiidetud pediatrilise uuringu programmi juurde.

Käsitleda tuleb ka meetmeid, mida on kavas võtta laste kaitsmiseks ravimi väljatöötamise ajal (näiteks väheminvasiivsete meetodite kasutamine), andmekaitse- ja ohutusjärelvalveorgani kasutamist konkreetsete uuringute puhul ning kavandatava uuringu teostatavusega seotud küsimusi (näiteks värbamine või vereanalüüside hulk võrreldes vere üldkogusega).

#### 2.5.5. D.5: Meetmed lastel kasutatava ravimi väljatöötamiseks

Tuleb märkida, et käesolev jagu ühes jaoga D.5.1 ja E osaga on olulise tähtsusega pediatriakomitee arvamuse ja sellele järgneva Euroopa Ravimiameti pediatrilise uuringu programmi kohta käiva otsuse koostamisel.

##### 2.5.5.1. D.5.1: Kõigi kavandatud ja/või käimasolevate mittekliiniliste ja kliiniliste uuringute üldine kokkuvõtlik tabel

Kuna on teada, et pediatrilise uuringu programmi kavandatavate meetmete ajakava on ainult hinnanguline, seda eriti ravimi väljatöötamise varases staadiumis, on see jagu olulise tähtsusega pediatriakomitee arvamuse ja sellele järgneva Euroopa Ravimiameti pediatrilise uuringu programmi kohta käiva otsuse koostamisel.

Lisatavas tabelis tuleb tuua kokkuvõtte kõigist lastel kavandatud ja/või käimasolevatest meetmetest.

Selles tabelis tuleb esitada pediatrilise uuringu programmis sisalduvate meetmete ajakava. Olulist rõhku tuleb panna pediatrilise uuringu programmi meetmete ajakavale võrreldes täiskasvanute jaoks ravimi väljatöötamisega, nagu on välja toodud näiteks rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi ja inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee suunises E11. Ära tuleb tuua pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklitega 7, 8 ja 30 hõlmatud ravimite müügilooaotluste kavandatud esitamisaeg ning pediatrilise uuringu programmis nimetatud meetmete ajakava peab viitama neile taotlustele. Taotluses tuleb esitada iga meetme algatamise ja täitmise tähtaeg konkreetsete kuupäevadega. Arvestada tuleb mõistliku ajavaruga ettenähtamatute asjaolude jaoks, et lõpetada taotletavad uuringud, neid analüüsida ja esitada nende kohta aruanne.

##### 2.5.5.2. D.5.2: Ülevaade ravimi väljatöötamiseks kavandatud ja/või käimasolevatest uuringutest ja tegevustest

Uuringud, mida selles osas tuleb tutvustada, sõltuvad suuresti jaos D.2 toodud kavandatavast strateegiast. Seetõttu pole järgnevas toodud näited ammendavad.

Kui lastel kasutatava ravimi aluseks on loa saanud täiskasvanute ravim, mille toimeaine kogust või manustatavat kogust on lihtsalt vähendatud, võivad pediatrilise uuringu programmi raames teostatavad ravimi väljatöötamise uuringud olla minimaalsed. Muudel juhtudel, kui eesmärgiks on luua uus ravimvorm, nt uus annusevorm või uus manustamisviis, võivad vajalikud ravimi väljatöötamise uuringud olla ulatuslikumad. Igal juhul nõutakse müügiloo taotluse koostamise staadiumis kõiki ravimi väljatöötamise uuringuid, et oleks tagatud tootmisprotsessi ja toote ühtlikkus ja püsivus. Et otsustada, millised uuringud on jaos D.2 esitatud strateegia raames vajalikud, tuleb arvestada ravimiameti suunistega kõnealuses valdkonnas.

Ravimite väljatöötamise seisukohalt olulised kavandatavad uuringud võivad olla:

- sobivus ja püsivus koos tavaliste söökide ja jookidega, eriti siis, kui sööki kasutatakse manustamise hõlbustamiseks;
- sobivus manustamissüsteemidega, nt meditsiiniseadmetega;
- maitse või maitse varjamine.

#### 2.5.5.3. D.5.3: Kavandatud ja/või käimasolevate mittekliiniliste uuringute protokollide kokkuvõtte/ülevaade

Uuringu adekvaatseks kirjeldamiseks tuleb vastavalt vajadusele esitada piisavalt teavet, näiteks:

- uuringu liik;
- eesmärk/eesmärgid;
- katsesüsteem/katseliigid;
- manustamisviis;
- annustamise kestus.

#### 2.5.5.4. D.5.4: Kavandatud ja/või käimasolevate kliiniliste uuringute protokollide kokkuvõtte/ülevaade

Esitada tuleb järgmine uuringuga seotud ja ravimi väljatöötamise asjakohases etapis asjakohane teave:

- uuringu liik;
- uuringu ülesehitus;
- kontrolli liik (platseebo või võrdlusravim ühes kasutatava annusega) ja põhjendus;
- asukoht (piirkonnad);
- uuritav(ad) ravim(id), annustamine, manustamisviis;
- uuringu eesmärk/eesmärgid;
- katseisikute arv (mees-/naissoost), vanus, arv vastavalt rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi või muule vastavale vanuserühmale;
- ravi kestus koos ravijärgse jälgimise kestusega;
- peamised uuringusse kaasamise kriteeriumid;
- uuritavad parameetrid või näitajad (esmased, teisesed);
- valimi suurus (vajaliku täpsusega);
- uuringu võimsuse arvutus: loodetava mõju tõhususe kirjeldus;
- värbamisega seotud küsimused, vaheanalüüsid ja uuringu peatamise kord;
- statistilised meetodid, mida kasutatakse rühmade võrdlemiseks esmase tulemuse ja vajadusel lisaanalüüside osas.

## 2.6. E osa: uuringu edasilükkamise taotlused

Pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 20 lõike 1 kohaselt võib üheaegselt pediaatrilise uuringu programmi esitamise taotleda kõigi või osade programmis toodud meetmete algus- või lõpptähtaja edasilükkamist.

Viidates jaos D.5.1 toodud ajakavale, tuleb kõigis meetmete algus- või lõpptähtaja edasilükkamise taotlustes näidata, millise näidustuse, manustamisviisi või ravimvormi kohta edasilükkamine käib. Edasilükkamise taotluses peab olema näidatud ka vanuserühm, mille kohta see kehtib. Ajakavas tuleb esitada konkreetsed kuud ja aastad ning seda võib väljendada ka täiskasvanutel ravimite väljatöötamise ajakavaga võrreldes.

Edasilükkamise taotlused peavad olema põhjendatud teaduslikul, tehnilisel ja rahvatervisega seotud alusel. Pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse kohaselt võib edasilükkamist lubada, kui:

- on mõistlik viia läbi täiskasvanute uuringud enne uuringute alustamist lastel;
- uuringute läbiviimine lastel kestab kauem kui täiskasvanutel.

Muudeks uuringu edasilükkamise teaduslikeks ja tehnilisteks põhjendusteks võib olla näiteks see, et on vaja hankida mittekliinilisi lisaandmeid või et suuremad kvaliteediprobleemid takistavad praegu asjakohas(t)e ravimvormi(de) väljatöötamist.

## 2.7. F osa: lisad

Võimalusel peavad taotluse lisad sisaldama järgmisi dokumente:

- allikaviited (st avaldatud kirjandus);
- uuritava ravimi omaduste kokkuvõte (uurijateatmik);
- loaga ravimi korral kõige viimane kinnitatud ELi riskijuhtimiskava.

## 2.8. Heakskiidetud pediaatrilise uuringu programmi muutmine

Pediaatrilise uuringu programmid tuleb esitada ravimi väljatöötamise varases staadiumis enne müügiloo taotluse esitamist, et vajaduse korral oleks aega lastel uuringud läbi viia. Pediaatrilise uuringu programmi varane esitamine lubab varakult pidada dialoogi taotleja ja pediaatriakomitee vahel. Kuna ravimi väljatöötamine on dünaamiline protsess ja sõltub käimasolevate uuringute tulemustest, on pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklis 22 sätestatud võimalus vajaduse korral heakskiidetud programmi muuta <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklis 22 sätestatakse: „Kui pärast pediaatrilise uuringu programmi heakskiitmist käsitleva otsuse vastuvõtmist tekib taotlejal raskusi programmi rakendamiseks, nii et programm ei ole teostatav või enam sobiv, võib taotleja üksikasjaliku põhjenduse alusel esitada pediaatriakomiteele taotluse muudatuste tegemiseks uuringu programmis või taotleda uuringu edasilükkamist või sellest loobumist. (...)”.

Eriti tähtis on esitada pediatrilise uuringu programmi muutmise või uuringu edasilükkamise või sellest loobumise taotlus siis, kui uus teave võib mõjutada mõne keske, Euroopa Ravimiameti otsuses pediatrilise uuringu programmi kohta eriliselt esile tõstetud meetme laadi või ajakava.

Pediatrilise uuringu programmi muutmise taotluse sisu peab järgima sama struktuuri, mis esialgne pediatrilise uuringu programmi taotlus. Täita tuleb vaid vastavad muudatus toetavad osad. Taotluses tuleb viidata varasemale otsusele pediatrilise uuringu programmi kohta.

### 3. 2. JAGU: VASTAVUSKONTROLLIDE LÄBIVIIMINE

Pediaatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklites 7 ja 8 sätestatud nõuete ning sama määruse artiklis 30 esitatud pediatrias kasutatava ravimi müügiloa taotluse nõuete alusel kontrollivad pädevad asutused müügiloataotluse nõuetele vastavust. Neid vastavuskontrolle kirjeldatakse pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklites 23 ja 24. Artiklis 23 sätestatakse vastavuskontrolli tähtaeg ja pediatriakomitee võimalus esitada arvamus vastavuse kohta ning selgitatakse, kes ja millal seda arvamust võib nõuda. Artikli 23 lõike 3 teise lõigu kohaselt võtavad liikmesriigid pediatriakomitee arvamust arvesse. Artiklis 23 ei sätestata pediatriakomitee vastavust puudutava arvamuse uuesti läbi vaatamist.

Pädevad asutused kontrollivad vastavust kahes etapis:

- esimene etapp: vastavalt artiklile 23 kontrollitakse kehtivuse kontrolli käigus taotluste vastavust pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklite 7, 8 ja 30 alusel. Taotluste mittevastavuse korral neid kehtivaks ei tunnistata;
- teine etapp: vastavalt pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklile 24 jääb kehtiva taotluse teadusliku hindamise ajal avastatud mittevastavuse korral müügiloale lisamata pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 28 lõikes 3 nimetatud vastavuse kinnitus ja ravim ei vasta nimetatud määruse artiklites 36, 37 ja 38 sätestatud soodustuste ja stiimulite saamise tingimustele.

Mõlemas ülalkirjeldatud etapis kontrollitakse vastavust järgmistel alustel:

- kas vastavalt pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 7 lõikele 1 esitatud dokumendid hõlmavad kõiki lasterühmi;
- pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 8 reguleerimisalasse kuuluvate taotluste puhul kontrollitakse, kas vastavalt artikli 7 lõikele 1 esitatud dokumendid hõlmavad olemasolevaid ja uusi näidustusi, ravimvorme ja manustamisviise;
- heakskiidetud pediatrilise uuringu programmiga ravimite puhul kontrollitakse, kas kõik programmis kirjeldatud

meetmed (uuringud, katsed ja ajakava), mille eesmärk on hinnata ravimi kvaliteeti, ohutust ja tõhusust kõigil asjaomastel lasterühmadel, kaasa arvatud meetmed ravimi koostise kohandamiseks, et teha selle kasutamine erinevatele lasterühmadele vastuvõetavamaks, hõlpsamaks, ohutumaks või tõhusamaks, on läbi viidud kooskõlas pediatrilise uuringu programmi otsusega.

Kui pediatrilise ravimi väljatöötamine tuleb näiteks ohutuse huvides peatada, peab taotlema pediatrilise uuringu programmi muutmist või uuringust loobumist. Kõik muudatused pediatrilise uuringu programmis peavad toimuma enne müügiloa taotluse esitamist.

Kui heakskiidetud pediatrilise uuringu programmi tulemusena saadud andmete hindamise ajal selgub, et uuringud ei ole läbi viidud kooskõlas pediatrilise uuringu programmi otsusega, siis vastavust ei kinnitata ja müügiloale ei lisata pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 28 lõikes 3 nimetatud vastavuse kinnitust.

Vastavust hinnatakse ainult juhul, kui on esitatud täielikud uuringuaruanded. Et lihtsustada pädevate asutuste ja vajadusel pediatriakomitee tööd arvamuse kujundamisel ravimi vastavuse kohta, on soovitatav esitada koos taotlusega vastavuse aruanne. Kui taotleja vajab artikli 23 lõike 2 punkti a alusel pediatriakomitee arvamust müügiloa saamiseks või muutmiseks, lisatakse taotlusele enne selle esitamist nimetatud arvamuse koopia, nagu on sätestatud artikli 23 lõike 2 viimases lõigus.

Vastavuse aruandes peab tabeli kujul näitama, kuidas on pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklite 7 ja 8 reguleerimisalasse kuuluvate ravimite puhul iga lasterühm ning artikli 8 reguleerimisalasse kuuluvate taotluste puhul iga olemasolev ja uus näidustus, ravimvorm ja manustamisviis hõlmatud dokumentides, millele on viidatud sama määruse artikli 7 lõikes 1. Lisada tuleb eraldi tabel, mis hõlmab pediatrilise uuringu programmi lubavat otsust, müügiloa või selle muudatuse taotleja seisukohta põhielementidele vastavuse osas ning juhul kui koos müügiloataotlusega esitati pediatrilise uuringu programm, siis programmi iga põhielemendi viidet selle asukohale müügiloa taotluse vastavas moodulis. Pediatrilise uuringu programmi muutmise taotluse korral peab tabeli koostamisel tuginema ravimiameti viimasele otsusele.

Tähele tuleb panna järgmist:

- asjakohane pädev asutus või Euroopa Ravimiamet võrdleb üksikasjalikult ravimiameti tehtud pediatrilise uuringu programmi otsuse iga põhielementi tegelikult esitatuga;
- kuna otsus pediatrilise uuringu programmi kohta sisaldab iga meetme puhul vajalikke miinimumnõudeid, peab müügiloa või selle muutmise taotlus vastama igale nõudele;

- kui Euroopa Ravimiameti otsus pediatrilise uuringu programmi kohta sisaldab tingimuslikke meetmeid, mida väljendatakse selliste sõnadega nagu „võiks” või „näiteks”, võib vastavust kinnitada isegi siis, kui meetmeid ei ole nimetatud viisil järgitud;
- pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 23 alusel esitatud pediatriakomitee arvamuses vastavuse kohta tuleb vastavuse kinnitamise või sellest keeldumise põhjused selgelt välja tuua.

Kui pediatrilise uuringu programm ei sisalda enne määruse (EÜ) nr 1901/2006 jõustumist lõpetatud uuringuid, peab pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 28 lõikes 3 osutatud vastavuse kinnitus olema sõnastatud järgmiselt: „Selle ravimi väljatöötamine vastab kõigile heakskiidetud pediatrilise uuringu programmi (viitenumber) meetmetele. Määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 lõike 3 rakendamiseks lõpetati heakskiidetud pediatrilise uuringu programmi (viitenumber) kõik uuringud pärast selle määruse jõustumist”.

Kui pediatrilise uuringu programm sisaldab mõningaid enne määruse (EÜ) nr 1901/2006 jõustumist lõpetatud uuringuid, peab pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 28 lõikes 3 osutatud vastavuse kinnitus olema sõnastatud järgmiselt: „Selle ravimi väljatöötamine vastab kõigile heakskiidetud pediatrilise uuringu programmi (viitenumber) meetmetele. Määruse (EÜ) nr 1901/2006 artikli 45 lõike 3 rakendamiseks lõpetati heakskiidetud pediatrilise uuringu programmi (viitenumber) olulised uuringud pärast selle määruse jõustumist”.

#### **4. 3. JAGU: ENNE PEDIATRIAS KASUTATAVAID RAVIMEID KÄSITLEVA MÄÄRUSE JÕUSTUMIST ALUSTATUD JA PÄRAST MÄÄRUSE JÕUSTUMIST LÕPETATUD UURINGUTE OLULISUSE HINDAMISKRITEERIUMID**

##### **4.1. Taustteave**

Et anda pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artiklites 36, 37 ja 38 sätestatud soodustusi ja stiimuleid enne selle määruse jõustumist <sup>(1)</sup> alustatud uuringutele, peavad need vastavalt nimetatud määruse artikli 45 lõikele 3 olema lõpetatud pärast määruse jõustumist ja hinnatud oluliseks.

Pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 28 lõikes 3 viidatud vastavuse kinnitus näitab, kas pediatrilise uuringu programmi enne vastava määruse jõustumist alustatud ja pärast jõustumist lõpetatud uuringuid peetakse pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse artikli 45 lõike 3 tähenduses oluliseks.

##### **4.2. Hindamiskriteeriumid**

Üldiselt otsustatakse uuringute olulisuse üle pigem laste kohta käivate kogutud andmete kliinilise tähtsuse kui uuringute arvu

põhjal. Erandjuhtudel võib pidada oluliseks mitteoluliste uurin-gute sarja, mille tulemused kokku annavad eeldatavalt olulist ja kliiniliselt tähtsat teavet.

Et olulised uuringud vastaksid artiklites 36, 37 ja 38 esitatud soodustuste ja stiimulite saamise tingimustele, peavad need olema lõpetatud pärast pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse jõustumist. Uuringut peetakse lõpetatuks pärast jõustumist, kui pädevatele asutustele esitatud protokoll viimase versiooni kohaselt toimus viimase patsiendi viimane visiit pärast pediatrias kasutatavaid ravimeid käsitleva määruse jõustumist. Kui patsientide ravi ja hooldusega seotud uuringuid pikendati, kuid seda pole mainitud pädevatele asutustele esitatud protokollis, ei loeta neid pärast määruse jõustumist kehtivateks uuringuteks.

Euroopa Ravimiamet või pädevad asutused hindavad iga pediatrilise uuringu programmis esitatud uuringu olulisust konkreetsest juhtumist lähtuvalt. Järgnevaid näiteid saab siiski võtta uuringute olulisuse hindamisel juhisenä.

Oluliseks peetakse üldiselt järgmisi uuringuliike:

1. võrdlevad tõhususuuringud (randomiseeritud/kontroll võrd-lusravimi või platseeboga);
2. uuringud annuse määramiseks;
3. prospektiivsed kliinilised ohutusuurin-gud, mille puhul eeldat-akse, et tulemused parandavad ravimi ohutut kasutamist lastel (sh kasvu ja arengu uuringud);
4. uuringud uue, eale vastava ravimikoostise saamiseks, millest eeldatakse, et see on kliiniliselt tähtis ravimi ohutuks ja tõhu-saks kasutamiseks lastel;
5. põhjendatud farmakokineetilised/farmakodünaamilised kliini-lised uuringud, kui nende tulemusel saadakse tõenäoliselt olulisi andmeid, mis välistavad kliiniliste tõhususuuringute vajaduse ja seega säästavad suurt hulka lapsi suuremas uuringus osalemisest.

Et uuringuid peetaks oluliseks, peavad need piisavate andmete puudumisel üldiselt hõlmama kõiki lasterühmi, kes on kõne-alusest haigusseisundist mõjutatud, välja arvatud siis, kui on lubatud uuringust loobuda. Siiski võib igast konkreetsest juhtu-mist lähtudes pidada oluliseks ka üksikul lasterühmal läbi viidud uuringuid, kui need on piisavalt ulatuslikud või tähtsad laste ravi seisukohalt või läbi viidud lasterühmal, kelle uurimist peetakse eriti raskeks, näiteks vastsündinutel. Kui ühe või mitme laste-rühma kohta on juba olemas piisavalt andmeid, tuleb vältida uuringute kordamist, mistõttu tarbetuid uuringuid ei peeta oluliseks.

<sup>(1)</sup> 26. jaanuar 2007.