

## II

(Tiedonannot)

EUROOPAN UNIONIN TOIMIELINTEN JA ELINTEN ANTAMAT  
TIEDONANNOT

## KOMISSIO

**Komission tiedonanto — Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman hyväksymistä tai muuttamista koskevien hakemusten muotoa ja sisältöä, poikkeuslupia tai lykkäyksiä koskevia pyyntöjä sekä vaatimustenmukaisuuden tarkistamista ja merkittävien tutkimusten arviointiperusteita koskevat ohjeet**

(2008/C 243/01)

## 1. JOHDANTO

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1901/2006 lastenlääkkeistä sekä asetuksen (ETY) N:o 1768/92, direktiivin 2001/20/EY, direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta<sup>(1)</sup>, jäljempänä 'lastenlääkeasetus', tuli voimaan 26. tammikuuta 2007. Lastenlääkeasetuksen tavoitteena on helpottaa lapsille tarkoitettujen lääkkeiden kehittämistä ja saatavuutta, varmistaa, että lasten hoitamiseen tarkoitettuja lääkkeitä koskeva tutkimustoiminta on korkealaatuista ja että ne hyväksytään asianmukaisesti käytettäväksi lasten hoitoon, sekä parantaa käytettävissä olevia tietoja lääkkeiden käytöstä lapsiväestön eri ryhmissä. Tavoitteet olisi saavutettava ilman tarpeettomia lapsiin kohdistuvia kliinisiä tutkimuksia ja viivyttämättä lääkkeiden hyväksymistä muiden ikäryhmien hoitoon.

Näiden tavoitteiden saavuttamiseksi lastenlääkeasetuksessa asetetaan useita vaatimuksia lääketeollisuudelle lääkkeiden kehittämissä vaiheissa ja luodaan palkkioita lääketeollisuudelle siitä, että se toimii täysin lastenlääketutkimuksia koskevien vaatimusten mukaisesti. Lastenlääkeasetuksella luodaan uudentyypinen myyntilupa, lastenlääkkeen myyntilupa, kannustimeksi patenttisuojamattomien lastenlääkkeiden kehittämiseen. Lastenlääkeasetuksella luodaan myös kehys, jonka avulla asetusta valvotaan, mukaan luettuna Euroopan lääkeviraston, jäljempänä 'virasto', yhteydessä toimiva lastenlääkekomitea.

Lastenlääkeasetuksen 10 artiklan nojalla näissä ohjeissa annetaan lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman hyväksymistä tai muuttamista koskevien hakemusten muotoa ja sisältöä sekä

poikkeuslupia tai lykkäyksiä koskevia pyyntöjä koskevat yksityiskohtaiset säännöt. Ohjeissa säädetään myös lastenlääkeasetuksen 23 artiklassa ja 28 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua vaatimustenmukaisuuden tarkistamista koskevista säännöistä<sup>(2)</sup>. Lastenlääkeasetuksen 45 artiklan 4 kohdan nojalla näissä ohjeissa annetaan myös ennen lastenlääkeasetuksen voimaantuloa aloitettujen ja sen voimaantulon jälkeen loppuun saatettujen tutkimusten merkityksen arviointiperusteet<sup>(3)</sup>.

Näiden ohjeiden kannalta merkitykselliset määritelmät on annettu direktiivissä 2001/83/EY, direktiivissä 2001/20/EY, asetuksessa (EY) N:o 141/2000 sekä lastenlääkeasetuksessa. Lisäksi näissä ohjeissa on käytetty seuraavia käsitteitä ja määritelmiä.

a) **Tila:** poikkeama(t) elimistön normaalista rakenteesta tai toiminnasta, jotka ilmenevät kyseiselle tilalle ominaisella tunnusmerkistöllä tai oireistolla (tyypillisesti tunnustettu erityinen sairaus tai oire).

b) **Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman käyttöaihe:** lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa varten ja tutkimusohjelmaa toimitettaessa aiottu lapsiväestöä koskeva käyttöaihe. Siinä on määriteltävä, onko lääke tarkoitettu tilan diagnosointiin, ehkäisemiseen vai hoitoon.

<sup>(2)</sup> Lastenlääkeasetuksen 10 artiklassa todetaan seuraavaa: "Komissio vahvistaa yhteistyössä jäsenvaltioiden, viraston ja muiden asianomaisten osapuolten kanssa ne muotoa ja sisältöä koskevat yksityiskohtaiset säännöt, joita lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman hyväksymistä tai muuttamista koskevilla hakemuksilla sekä poikkeuslupia tai lykkäyksiä koskevilla pyynnöissä on noudatettava, jotta niitä voidaan pitää asianmukaisesti tehtyinä, sekä 23 artiklassa ja 28 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua vaatimustenmukaisuuden tarkistamista koskevat ohjeet."

<sup>(3)</sup> Lastenlääkeasetuksen 45 artiklan 4 kohdassa todetaan seuraavaa: "Komissio laatii virastoa kuultuaan ohjeet, joiden mukaan vahvistetaan tutkimusten merkityksen arviointiperusteet 3 kohdan soveltamiseksi."

<sup>(1)</sup> EUVL L 378, 27.12.2006, s. 1.

- c) **Aiottu terapeuttinen käyttöaihe:** lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa tutkimusohjelmaa jätettäessä aiottu terapeuttinen käyttöaihe aikuisilla ja/tai lapsiväestöjen ryhmissä.
- d) **Myönnetty terapeuttinen käyttöaihe:** myyntilupaansa sisältävä terapeuttinen käyttöaihe aikuisilla ja/tai lapsiväestön ryhmillä. Käyttöaihe myönnetään myyntilupahakemuksen mukana toimitettujen laatu-, turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen arvioinnin perusteella.
- e) **Toimenpiteet:** sellaisena kuin tätä käsitettä on käytetty lastenlääkeasetuksen 15 artiklan 2 kohdassa, sisältäen ne ehdotettavat tutkimukset, tiedot ja farmaseuttinen kehitystyö, joilla kehitetään uutta tieteellistä tietoa, jolla pyritään takaamaan, että kehitetään tarvittavat tiedot niiden ehtojen määrittämiseksi, joiden mukaisesti lääke voidaan hyväksyä käytettäväksi lasten hoidossa, mukaan luettuna ikäryhmittäin soveltuvan valmistemuodon kehittäminen kaikissa lapsiväestön ryhmissä, joita tila koskee, kuten lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa on määritelty.

## 2.1 JAKSO: LASTENLÄÄKETTÄ KOSKEVAN TUTKIMUSOHJELMAN HYVÄKSYMISTÄ TAI MUUTTAMISTA KOSKEVIEN HAKEMUSTEN SEKÄ POIKKEUSLUPIA JA LYKKÄYKSIÄ KOSKEVIEN PYYNTÖJEN MUOTO JA SISÄLTÖ

### 2.1 Yleiset periaatteet ja muoto

Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman hyväksymistä tai muuttamista koskevien hakemusten ja poikkeuslupia tai lykkäyksiä koskevien pyyntöjen kannalta oleellisten tietojen määrä vaihtelee huomattavasti sen mukaan, onko kyse varhaisessa kliinisen kehityksen vaiheesta olevasta lääkkeestä vai sellaisen lääkkeen uusien tai laajennettujen käyttötarkoitusten tutkimisesta, jolla jo on myyntilupa. Koska lastenlääkettä koskevien tutkimusohjelmien hakemusten ja poikkeuslupia ja lykkäyksiä koskevien pyyntöjen on oltava samanmuotoisia lääkkeen kehityksen vaiheesta riippumatta, hakemuksen joissakin jaksoissa ei aina ole mahdollista antaa kattavia tietoja. Tässä tapauksessa tietojen puuttuminen on osoitettava kyseisessä jaksossa. Hakemukseen on kuitenkin sisällytettävä kaikki saatavilla olevat tiedot, joilla on merkitystä lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman samoin kuin poikkeuslupia tai lykkäyksiä koskevien pyyntöjen arvioinnissa, ovatpa ne lääkkeen kannalta suotuisia tai kielteisiä. Tällaisia tietoja ovat muun muassa tiedot keskeneräisestä tai keskeytetystä farmakologis-toksikologisesta kokeesta tai lääketta koskevasta kliinisestä tai muusta tutkimuksesta ja/tai sellaisista loppuun saatetuista tutkimuksista, jotka koskevat muita kuin hakemuksessa kuvattuja käyttöaiheita.

Samaa hakemusmuotoa on käytettävä riippumatta siitä, haetaanko lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman hyväksymistä, poikkeuslupaa, lykkäystä vai niiden yhdistelmää. Hakemuksen eri osia käytetään erityyppisiin pyyntöihin seuraavasti:

- A osa: Hallinnolliset ja tuotetta koskevat tiedot,
- B osa: Lääkkeen yleinen kehitys, mukaan luettuna tiloja koskevat tiedot,
- C osa: Valmistekohtaisia poikkeuslupia koskevat hakemukset,

- D osa: Lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma,
- E osa: Lykkäyksiä koskevat hakemukset,
- F osa: Liitteet.

Koska käytetään samaa hakemusmuotoa, osa hakemuksen jaksoista ei sovellu tietyn tyyppisille hakemuksille.

Poikkeuslupaa tai lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman hyväksymistä tai muuttamista koskevaa hakemusta (lykkäystä koskevan pyynnön kanssa tai ilman sitä) toimitettaessa yhden hakemuksen on lastenlääkeasetuksen 7 artiklan 2 kohdan mukaisesti katettava kaikki lapsiväestön alaryhmit. Lastenlääkeasetuksen 8 artiklan soveltamisalaan kuuluvia lääkkeitä koskevien hakemusten on katettava sekä olemassa olevat että uudet käyttöaiheet, lääke muodot ja antoreitit. Tällöin hakemukseen on liitettävä yksi kattava lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma. Vastaavasti kun aiotaan kehittää useita käyttöaiheita samanaikaisesti, hakemukseen on liitettävä vain yksi kattava lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma.

Lastenlääkeasetuksen 2 artiklassa lapsiväestö on määritelty niin, että se tarkoittaa 'väestön 0–18-vuotiasta osaa'. Tämän tulkitaan tarkoittavan alle 18-vuotiaita. Lapsiväestö kattaa useita esimerkiksi kansainvälisissä ohjeissa (\*) määriteltyjä alaryhmiä: 0–27 päivän ikäiset ennenaikaiset tai täysiaikaiset vastasyntyneet, 1–23 kuukauden ikäiset pikkulapset, 2–11-vuotiaat lapset ja 12–18-vuotiaat nuoret. Muunlaisten väestön alaryhmien käyttö voi kuitenkin olla hyväksyttävää, jos niiden katsotaan soveltuvan paremmin, mutta osien valinta on selitettävä ja perusteltava.

Lastenlääkkeiden myyntilupia koskevia tutkimusohjelmia laadittaessa laatijoita kehoitetaan pohtimaan, voiko lääkkeelle olla terapeuttinen tarve kaikissa lapsiväestön alaryhmissä.

Hakemusten jättämisen helpottamiseksi Euroopan lääkevirasto (EMA) on asettanut saataville näiden ohjeiden rakennetta noudattavia online-hakemuslomakkeita (saatavilla osoitteessa: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

### 2.2 A osa: hallinnolliset ja tuotetta koskevat tiedot

On todettu, että lääkekehityksen varhaisessa vaiheessa ei välttämättä ole mahdollista antaa kattavia vastauksia kaikkiin hakemuksen A osan jaksoihin. Kaikki A osan jaksot on kuitenkin täytettävä ja ne kohdat, joista tietoja ei ole saatavissa, on osoitettava.

#### 2.2.1 A.1: Hakijan ja yhteyshenkilön nimi tai toim nimi ja osoite

Tässä osassa on ilmoitettava lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman, poikkeuslupan tai lykkäyksen hakijan nimi ja osoite. Hakija voi olla kuka tahansa oikeus- tai luonnollinen henkilö tai Euroopan talousalueelle sijoittautunut yritys. Tässä kohtaa on ilmoitettava myös sen henkilön nimi, joka on valtuutettu hoitamaan yhteyksiä viraston kanssa hakijan puolesta menettelyn ajan.

(\*) ICH:n ohje E11, joka on saatavissa osoitteesta: [www.ich.org](http://www.ich.org)

Koska viraston päätökset ovat julkista tietoa, hakijaa kehoitetaan ilmoittamaan puhelinnumero, faksinumero tai sähköposti, johon asiasta kiinnostuneet tahot voivat ottaa yhteyttä ja jonka virasto julkaisee päätösten yhteydessä.

Tässä kohtaa on osoitettava, onko hakija komission asetuksen (EY) N:o 2049/2005<sup>(1)</sup> mukainen mikroyritys tai pieni tai keski-suuri yritys.

### 2.2.2 A.2: Vaikuttavan aineen nimi

Vaikuttava aine on ilmoitettava suositeltuna yhteisen kansainvälisen nimityksen mukaisena nimenä (r-INN), jonka yhteydessä ilmoitetaan tarvittaessa vaikuttavan aineen suola- tai hydraattimuoto. Jos r-INN-nimeä ei vielä ole saatavissa, on ilmoitettava ehdotettu INN-nimi (p-INN). Jos INN-nimeä ei ole, on käytettävä Euroopan farmakopean mukaista nimeä tai, jos ainetta ei ole mainittu Euroopan farmakopeassa, on käytettävä tavallista yleisnimeä. Yleisnimen puuttuessa on ilmoitettava tarkka tieteellinen nimi. Niiden aineiden osalta, joilla ei ole tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaan kuuluvilla yksityiskohdilla. Yrityksen tai laboratorion koodia ei voida käyttää vaikuttavan aineen ainoana tunnistena.

Hakemusten jättämisen ajankohta huomioon ottaen voidaan antaa yksinomaan vaikuttavan aineen alustavat nimet. Tällöin ja siinä tapauksessa, että hakemus toimitetaan uudelleen (esimerkiksi lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman muuttaminen), on suositeltavaa esittää asiakirjassa kaikki peräkkäiset nimenvaihdokset.

### 2.2.3 A.3: Lääkkeen tyyppi

Tässä kohtaa on eriteltävä sen lääkkeen tyyppi, jota hakemus koskee (esimerkiksi kemikaali, biologinen lääke, rokote, geeniterapialääke, somaattiseen soluterapiaan käytettävä lääke). Tarvittaessa on lisäksi eriteltävä farmakologinen kohde ja toimintamekanismi. Jos lääkkeelle on määritelty farmakoterapeuttinen ryhmä ja anatomis-terapeuttis-kemiallisen luokituksen (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) mukainen koodi, ne on myös mainittava. Niiden lääkkeiden osalta, joilla ei vielä ole myyntilupaa yhteisössä, ja niiden hyväksytyjen lääkkeiden osalta, joille ehdotetaan uuden käyttöaiheen kehittämistä, on osoitettava ne tilat, jotka lääkkeen avulla on hakemuksen jättöhetken suunnitelman mukaan tarkoitus diagnosoida, ehkäistä tai hoitaa aikuisilla tai lapsilla noudattaen hyväksyttyä luokittelujärjestelmää, esimerkiksi Maailman terveysjärjestön kansainvälistä tautiluokitusta (ICD-10).

### 2.2.4 A.4: Lääkettä koskevat tiedot

Ilmoitettavat tiedot määräytyvät sen mukaan, koskeeko hakemus:

- 1) lastenlääkeasetuksen 7 artiklassa mainittua lääkettä, jolla ei vielä ole myyntilupaa yhteisössä (ETA);

<sup>(1)</sup> EUVL L 329, 16.12.2005, s. 4.

- 2) lastenlääkeasetuksen 8 artiklassa mainittua lääkettä, jolla on myyntilupa yhteisössä (ETA) ja joka on suojattu lisäsuojatodistuksella tai lisäsuojatodistuksen myöntämisedellytykset täyttävällä patentilla; tai

- 3) lastenlääkeasetuksen 30 artiklassa mainittua lääkettä, jota kehitetään lastenlääkkeen myyntilupaa varten.

Lastenlääkeasetuksen 7 tai 8 artiklan mukaisten lääkkeiden osalta on ilmoitettava tiedot kaikista kehitteillä olevista valmistemuodoista riippumatta niiden tulevasta käytöstä lapsiväestössä. Lisäksi niissä hakemuksissa, jotka koskevat 8 artiklan mukaisia lääkkeitä, on ilmoitettava tiedot hyväksytyistä vahvuuksista ja lääkemuodoista (antoreiteistä) A.6 jaksossa. Niiden lääkkeiden osalta, joita kehitetään lastenlääkkeen myyntilupaa varten, on ilmoitettava tiedot hyväksytyistä vahvuuksista, lääkemuodoista ja antoreiteistä.

### 2.2.5 A.5: Säätelytiedot kliinisistä tutkimuksista, jotka koskevat tilaa ja lastenlääkkeen kehittämistä

Tässä jaksossa on annettava taulukkomuodossa säätelytiedot kliinisistä tutkimuksista, jotka koskevat tilaa ja lastenlääkkeen kehittämistä. ETAn alueella suoritettujen kliinisten tutkimusten osalta on laadittava taulukko niistä kliinisistä tutkimuksista, jotka ovat oleellisia kyseisen lapsilla esiintyvän tilan kannalta, sekä niistä kliinisistä tutkimuksista, jotka ovat oleellisia aikuisilla esiintyvän tilan kannalta, jos sillä on merkitystä lastenlääkkeen kehittämiseksi. Muualla kuin ETAn alueella suoritettujen kliinisten tutkimusten osalta on laadittava taulukko ainoastaan niistä kliinisistä tutkimuksista, jotka on tehty lapsille ja jotka ovat oleellisia kyseisen tilan kannalta.

Riippumatta siitä, liittyvätkö annetut tiedot ETAn alueella vai muualla suoritettuihin tutkimuksiin, kyseisiin tietoihin on sisällyttävä lausunto siitä, onko kukin kliininen tutkimus suoritettu hyvän kliinisen tutkimustavan (GCP) mukaan.

### 2.2.6 A.6: Lääkkeen myyntilupaa koskeva asema

Tiedot lääkkeen myyntilupaa koskevasta asemasta on annettava taulukkomuodossa.

Niiden lääkkeiden osalta, joilla ei vielä ole myyntilupaa mutta joihin sovelletaan myöhemmin lastenlääkeasetuksen 7 artiklan vaatimuksia, on ilmoitettava myyntilupaa ETAn ulkopuolella koskeva asema.

Niiden markkinoilla olevien lääkkeiden osalta, jotka on suojattu lisäsuojatodistuksella tai lisäsuojatodistuksen myöntämisedellytykset täyttävällä patentilla ja joihin sovelletaan myöhemmin lastenlääkeasetuksen 8 artiklaa, on ilmoitettava myyntilupaa ETAssa koskeva asema, ja myyntilupaa ETAn ulkopuolella koskevan aseman osalta on ilmoitettava ainoastaan lastenlääkkeen myyntilupia koskevat tiedot.

Niiden lääkkeiden osalta, joita kehitetään lastenlääkkeen myyntilupaa varten, on ilmoitettava tiedot ETAssa hyväksytyistä lääkkeistä, joissa käytetään samaa vaikuttavaa ainetta.

Tässä kohdassa on annettava tiedot mahdollisista sääntelytoimista, joilla lääkkeen käyttöä ETAn ulkopuolella rajoitetaan turvallisuussyistä. Tällaisia toimia ovat lääkkeen vetäminen markkinoilta ja käyttöaiheen tai uuden käyttöaiheen rajoittaminen.

#### 2.2.7 A.7: Lastenlääkkeen kehittämistä koskevat sääntelyviranomaisen neuvot

Lastenlääkekomitealle on toimitettava toimivaltaisten viranomaisten, myös kolmansien maiden toimivaltaisten viranomaisten, antamat lastenlääkkeen kehittämistä koskevat päätökset, lausunnot ja neuvot (mukaan luettuina tieteelliset neuvot), muun muassa sääntelyviranomaisen kirjalliset lastenlääkettä koskevat tiedonsaantipyynnöt. Hakemuksen A.10 osaan on liitettävä kopio asiaa koskevista asiakirjoista.

#### 2.2.8 A.8: Harvinaislääkkeen asema ETAssa

Hakemuksesta on käytävä ilmi, onko lääke määritelty Euroopan komission päätöksellä harvinaislääkkeeksi. Harvinaislääkkeiden osalta on ilmoitettava niiden numero yhteisön harvinaislääkkeiden rekisterissä. Jos haetaan lääkkeen määrittelemistä harvinaislääkkeeksi, tämä on osoitettava hakemuksessa, ja käsiteltävinä olevien hakemusten osalta on ilmoitettava lääkkeiden määrittelemistä harvinaislääkkeeksi koskevan Euroopan lääkeviraston menettelyn numero.

#### 2.2.9 A.9: Suunniteltu myyntilupaa/linjan laajentamista/muuttamista koskeva hakemus

Myyntilupahakemuksen tai tapauskohtaisesti muutoshakemuksen suunniteltu toimituspäivä on ilmoitettava, samoin kuin osoitus siitä, onko hakemus odotettavissa keskitetyn vai vasta- vuoroista tunnustamista koskevan/hajautetun menettelyn mukaisesti. Niiden lääkkeiden osalta, joilla ei vielä ole myyntilupaa mutta joihin sovelletaan myöhemmin lastenlääkeasetuksen 7 artiklan vaatimuksia, on ilmoitettava päivä, jolloin aikuisilla suoritettavat farmakokineettiset tutkimukset on saatu päätökseen.

#### 2.2.10 A.10: Mahdollisesti tarvittavat liiteasiakirjat

Tähän jaksoon on liitettävä seuraavat asiakirjat, jos ne ovat saatavilla:

- valtuutuskirje, jolla henkilö on valtuutettu hoitamaan yhteyksiä viraston kanssa hakijan puolesta,
- kopio Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitean (CHMP) mahdollisesti antamista tieteellisistä neuvoista,
- kopio ETAn kansallisten toimivaltaisten viranomaisten antamista tieteellisistä neuvoista,

- kopio Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevalvontaviranomaisen (FDA) kirjallisesta pyynnöstä ja/tai neuvoista/lausunnosta/päätöksestä, jotka koskevat ETAn ulkopuolisen sääntelyviraston antamia tietoja lastenlääkkeistä,
- kopio komission mahdollisesti tekemästä päätöksestä määritellä lääke harvinaislääkkeeksi,
- kopio aiemmasta lastenlääkettä koskevia tutkimusohjelmia koskevasta Euroopan lääkeviraston päätöksestä tai lastenlääkekomitean tällaisia päätöksiä koskevasta kielteisestä lausunnosta,
- kopio ETAssa äskettäin hyväksytyistä valmisteyhteenvedosta.

#### 2.2.11 A.11: Euroopan lääkeviraston päätöksen käännosten taulukko

Jos Euroopan lääkeviraston päätöstä pyydetään jollakin muulla EU:n virallisella kielellä kuin englannin kielellä, vaikuttavan aineen nimi, tila, lääkekuoto ja antoreitti on ilmoitettava kyseisellä kielellä.

### 2.3 B osa: Lääkkeen yleinen kehitys, mukaan luettuina tiloja koskevat tiedot

Lastenlääkeasetuksen 7 ja 8 artiklan vaatimusten mukaisia hakemuksia varten kehitettyjen lääkkeiden osalta B osassa on kunkin käyttöaiheen ja kunkin lapsiväestön alaryhmän osalta ilmoitettava, miten 7 ja 8 artiklan vaatimukset täytetään. Tässä osassa on myös annettava tiedot lapsiväestössä esiintyvistä sairauksista/tiloista, mukaan luettuina niiden yhdenmukaisuus aikuis- ja lapsiväestön välillä ja lapsiväestön eri alaryhmien välillä, esiintyvyys, sairastavuus, diagnosointi- ja hoitomenetelmät sekä vaihtoehtoiset hoidot.

Jos lääkettä kehitetään yksinomaan lapsilla käytettäväksi, jotkin B osassa pyydettyistä tiedoista eivät välttämättä ole saatavissa, mikä on osoitettava selvästi.

#### 2.3.1 B.1: Sairauden/tilan samankaltaisuuksien ja erojen tarkastelu väestönosien välillä

Kunkin sellaisen sairauden tai tilan osalta, jolla on jo hyväksytty käyttöaihe tai jolle kehitetään uutta käyttöaihetta, (eli uusien lääkkeiden tai hyväksytyjen lääkkeiden uusien käyttöaiheiden osalta) hakemuksessa on osoitettava, ilmeneekö niitä lapsilla. Tässä osassa on esitettävä sairauksien ja tilojen kuvaus ja tarkasteltava mahdollisia eroja tai samankaltaisuuksia:

- aikuis- ja lapsiväestön välillä,
- lapsiväestön eri alaryhmien välillä.

Tässä kohdassa on painotettava taudin vakavuutta, etiologiaa, epidemiologiaa, kliinisiä ilmenemismuotoja ja ennustetta sekä patofysiologiaa lapsiväestön alaryhmissä. Nämä tiedot voivat perustua julkaistuihin julkaisuviitteisiin tai oppikirjoihin.

Hakijan on esitettävä tiedot sairauksien/tilojen varhaisimmasta puhkeamisistä tai ikähaarukasta sekä mahdollisuuksien mukaan sairastavuudesta ja/tai esiintyvyydestä yhteisössä, erityisesti jos aiotaan hakea tietyt lapsiväestön alaryhmät kattavaa valmistekohtaista poikkeuslupaa. Nämä tiedot voivat perustua julkaistuihin julkaisuviitteisiin, jos sellaisia on saatavilla.

Tässä osassa on esitettävä lyhyt kuvaus lääkkeen farmakologisista ominaisuuksista ja toimintamekanismista. Lääkkeen turvallisuuden ja tehon (tunnetun tai odotetun) odotettavissa olevat erot ja samankaltaisuudet on kuvailtava niin, että kuvauksessa keskitytään vertailemaan eroja ja samankaltaisuuksia:

- aikuis- ja lapsiväestön välillä,
- lapsiväestön eri alaryhmien välillä.

### 2.3.2 B.2: Nykyiset diagnosointi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmät lapsilla

Kunkin sellaisen sairauden tai tilan osalta, jolla on jo hyväksytty käyttöaihe tai jolle kehitetään uutta käyttöaihetta, (eli uusien lääkkeiden tai hyväksytyjen lääkkeiden uusien käyttöaiheiden osalta) on osoitettava yhteisössä saatavilla olevat diagnosointi-, ehkäisy- ja hoitointerventiot ja viitattava tieteelliseen ja lääketieteelliseen kirjallisuuteen tai muihin asiaa koskeviin tietoihin. Näihin on sisällyttävä sellaiset hoitomenetelmät, joita ei ole hyväksytty, jos ne ovat käypä hoito -suosituksen mukaisia, esimerkiksi jos ne mainitaan kansainvälisesti tunnustetuissa hoito-ohjeissa. Nämä tiedot on esitettävä taulukkomuodossa niihin viittaamisen helpottamiseksi.

Niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty lupa, käytettävissä olevien hoitomuotojen luetteloon on sisällyttävä ne hoitomuodot, joille kansalliset viranomaiset ovat myöntäneet luvan vähintään yhdessä jäsenvaltiossa, sekä ne hoitomuodot, joille on myönnetty lupa keskitetyn menettelyn mukaisesti asetuksessa (EY) N:o 726/2004 kuvatulla tavalla. Nämä tiedot voidaan esittää yhteenedenomaisesti taulukossa. Jotta lastenlääkekomitea saisi yleiskuvan tilan nykyisestä diagnosoinnista, ehkäisemisestä tai hoidosta, hakemuksessa on mahdollisuuksien mukaan osoitettava muut kyseisen sairauden tai tilan diagnosointi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmät, esimerkiksi yhteisössä käytettävät leikkaushoidot, radiologiset tekniikat, ruokavalio sekä fyysiset keinot. Tässä yhteydessä on esitettävä lääkinnällisten laitteiden keksityt nimet ja hyväksytyt käyttötarkoitukset. Direktiivin 93/42/ETY soveltamisalaan kuuluvien lääkinnällisten laitteiden osalta luettelossa on mainittava kaikki tämän direktiivin mukaisesti markkinoille saatetut laitteet, ja direktiivin 90/385/ETY soveltamisalaan kuuluvien aktiivisten implanttien osalta on mainittava tämän direktiivin mukaisesti markkinoille saatetut tai käyttöön otetut implantit.

Jos kyseisen tilan diagnosointi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmät sisältyvät lastenlääkeasetuksen 43 artiklan nojalla laadittuun terapeuttisten tarpeiden luetteloon, nämä tiedot on esitettävä korostettuina.

### 2.3.3 B.3: Merkittävä terapeuttinen hyöty ja/tai terapeuttisen tarpeen täyttäminen

Lastenlääkekomitea arvioi lastenlääkeasetuksen 6 artiklan 2 kohdan (<sup>1</sup>), 11 artiklan 1 kohdan c alakohdan (<sup>2</sup>) ja 17 artiklan 1 kohdan (<sup>3</sup>) perusteella, voidaanko lääkkeen käytöllä sellaisena lääkkeenä, jolla on myyntilupa, tai lapsilla suoritettavien kliinisten tutkimusten kautta saavuttaa merkittävää terapeuttista hyötyä lapsille ja/tai täyttää lasten terapeuttinen tarve. Tämä arvio on ratkaiseva määriteltäessä, saako lastenlääkkeitä koskeva tutkimusohjelma myönteisen lausunnon tai myönnetäänkö poikkeuslupa.

Jotta lastenlääkekomitea voi suorittaa arvionsa, hakemukseen on sisällyttävä hakemuksen kohteena olevan lääkkeen vertailu niiden sairauksien/tilojen olemassa oleviin diagnosointi-, ehkäisy- tai hoitomenetelmiin, jotka ovat lapsille aiottujen, B.2 jaksossa mainittujen käyttötarkoitusten kohteena.

Merkittävää terapeuttista hyötyä arvioidessaan lastenlääkekomitea ottaa huomioon hoidettavan (diagnosoitavan tai ehkäistävän) tilan luonteen ja käytettävissä olevat kyseisen lääkkeen tiedot.

Tällä perusteella merkittävä terapeuttinen hyöty voi perustua yhteen tai useampaan seuraavista seikoista:

- a) markkinoille saatetun tai uuden lääkkeen turvallisuutta ja tehoa koskeva perusteltu odotusarvo lapsilla esiintyvän tilan hoidossa silloin, kun markkinoilla ei ole lastenlääkettä, jolla on myyntilupa;
- b) odotettavissa oleva parempi teho lapsiväestössä verrattuna kyseisen tilan hoitoa, diagnosointia tai ehkäisemistä koskevaan nykyiseen käypä hoito -suositukseen;
- c) odotettavissa oleva turvallisuuden parannus suhteessa joko haittavaikutuksiin tai mahdollisiin lääkitysvirheisiin lapsiväestössä verrattuna kyseisen tilan hoitoa, diagnosointia tai ehkäisemistä koskevaan nykyiseen käypä hoito -suositukseen;
- d) parempi annosteluohjelma tai antomenetelmä (annosten määrä päivässä, anto suun kautta vs. suonensisäisesti, lyhempi hoitoaika), mikä parantaa turvallisuutta, tehoa tai hoitomyyntyvyyttä;
- e) uuden kliinisesti merkittävän tietyille ikäryhmille soveltuvan valmistemuodon saatavuus;

(<sup>1</sup>) Lastenlääkeasetuksen 6 artiklan 2 kohdassa säädetään, että "toteuttamisaan tehtäviään lastenlääkekomitean on arvioitava, voidaanko ehdotetuilla tutkimuksilla saavuttaa merkittävää terapeuttista hyötyä lapsiväestölle ja/tai täyttää lapsiväestön terapeuttinen tarve".

(<sup>2</sup>) Lastenlääkeasetuksen 11 artiklan 1 kohdan c alakohdassa säädetään, että erityisenä perusteena poikkeuslupan myöntämiseen voi olla se, että "lääkkeellä ei saavuteta merkittävää terapeuttista hyötyä jo käytössä oleviin lapsipotilaille tarkoitettuihin hoitomuotoihin verrattuna".

(<sup>3</sup>) Lastenlääkeasetuksen 17 artiklan 1 kohdassa säädetään, että lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa koskeva lausunto siitä, "onko odotettavissa oleva terapeuttinen hyöty riittävä peruste ehdotetun tutkimuksen toteuttamiselle".

- f) kliinisesti merkittävän ja uuden terapeuttisen tiedon saatuus lääkkeen käytöstä lapsiväestössä, mikä parantaa lääkkeen tehoa tai turvallisuutta lapsiväestössä;
- g) erilainen toimintamenetelmä, josta voi olla etua lapsille tehon tai turvallisuuden paranemisen myötä;
- h) käytössä olevat hoidot eivät ole tyydyttäviä, ja tarvitaan vaihtoehtoisia menetelmiä, joiden odotettavissa oleva hyöty-riski-suhde on parempi;
- i) lapsen elämänlaadun odotettavissa oleva paraneminen.

Koska lääkkeen käytöstä lapsilla ei välttämättä ole saatavilla kokemusta tai koska sitä voi olla saatavilla hyvin rajallisesti lääkkeen varhaisessa kehitysvaiheessa, merkittävä terapeuttinen hyöty voi perustua myös perusteltuihin ja uskottaviin oletuksiin. Jotta lastenlääkekomitea voisi suorittaa arvionsa, hakemuksessa on tarkasteltava näitä oletuksia perusteltujen argumenttien ja asiaa koskevan kirjallisuuden pohjalta. Jos merkittävää terapeutista hyötyä ei voida perustella niin varhaisessa lääkkeen kehitysvaiheessa, lastenlääkekomitea harkitsee tapauskohtaisesti poikkeuslupan tai lykkäyksen myöntämistä.

Jos terapeuttinen tarve on mainittu lastenlääkekomitean lastenlääkeasetuksen 43 artiklan nojalla laatimassa terapeuttisten tarpeiden luettelossa, hakemuksessa on viitattava tähän luetteloon<sup>(1)</sup>. Jos hakija katsoo, että aiottu lastenlääkkeen kehittäminen täyttää terapeuttisen tarpeen, eikä kyseinen terapeuttinen tarve vielä sisälly lastenlääkekomitean laatimaan luetteloon, hakemuksessa on esitettävä riittävät tiedot tämän oletuksen selvittämiseksi.

## 2.4 C osa: valmistekohtaisia poikkeuslupia koskevat hakemukset

Poikkeuslupa voidaan myöntää siten, että se koskee joko yhtä tai useampaa täsmennettyä lapsiväestön alaryhmää tai vain yhtä tai useampaa täsmennettyä käyttöaihetta tai niiden kummankin yhdistelmää (lastenlääkeasetuksen 11 artiklan 2 kohta). Valmistekohtaisissa poikkeuslupapyyntöissä on selvästi määriteltävä niiden laajuus lapsiväestön alaryhminä ja käyttöaiheina.

Koska poikkeuslupia voidaan myöhemmin käyttää täyttämään joko osittain tai täysin lastenlääkeasetuksen 8 artiklan toisen alakohdan vaatimukset, antoreitti ja lääkekuoto on eriteltävä.

### 2.4.1 C.1: Valmisteryhmää koskeva poikkeuslupa

Lastenlääkeasetuksen 7 ja 8 artiklan vaatimusten täyttämiseksi ei ole tarpeen hakea valmistekohtaista poikkeuslupaa, jos kyseisen

<sup>(1)</sup> Lastenlääkeasetuksen 43 artiklassa säädetään, että Euroopan lääkevirasto julkistaa luettelon viimeistään 26 päivänä tammikuuta 2010.

terapeuttisen käyttöaiheen ja lapsiväestön alaryhmän osalta on jo myönnetty valmisteryhmää koskeva poikkeuslupa<sup>(2)</sup>. Jos lastenlääkeasetuksen 7 ja 8 artiklan vaatimukset täyttyvät osittain valmisteryhmää koskevalla poikkeusluvalla, mutta vaatimusten täyttämiseksi kokonaan tarvitaan valmistekohtainen poikkeuslupa, valmistekohtaisen poikkeuslupan laajuutta määriteltäessä on viitattava valmisteryhmää koskeviin poikkeuslupiin.

Yrityksiä kehoitetaan ilmoittamaan lastenlääkekomitealle, kun saataville tulee uutta tietoa, joka viittaa siihen, että valmisteryhmää koskevaa poikkeuslupaa tai valmistekohtaista poikkeuslupaa tulisi tarkastella uudelleen lastenlääkeasetuksen 14 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

### 2.4.2 C.2: Valmistekohtaisen poikkeuslupan perusteet

Poikkeuslupan perusteet on määritelty lastenlääkeasetuksen 11 artiklassa.

#### 2.4.2.1 C.2.1: Kyseinen lääke tai lääkeryhmä ei todennäköisesti olisi tehokas tai turvallinen koko lapsiväestössä tai sen osassa

Lastenlääkeasetuksen 11 artiklan 1 kohdan a alakohdassa säädetään, että erityisenä perusteena poikkeuslupan myöntämiseen voi olla se, että ”kyseinen lääke tai lääkeryhmä ei todennäköisesti olisi tehokas tai turvallinen lapsiväestössä tai sen osassa”. Poikkeuslupapyyntö voi tältä osin perustua sen osoittamiseen, että lääke ei olisi tehokas lapsiväestössä. Hakemuksessa on lapsiväestön eri alaryhmien osalta otettava huomioon sairauden/tilan vakavuus ja muiden menetelmien saatavuus B osassa kuvatulla tavalla. Kaikki saatavilla olevat todisteet on esitettävä (ristiinviitaukset B osassa esitettyihin tietoihin) selvittämällä tehottomuus tapauskohtaisesti lapsiväestössä tai sen alaryhmissä. Perustelujen on mahdollisuuksien mukaan perustuttava ei-kliinisisä malleissa ja tutkimuksissa havaittuihin tehoihin.

Poikkeuslupan perusteet, jotka perustuvat sen osoittamiseen, että lääke ei ole turvallinen, voivat vaihdella lääkkeestä saatujen kokemusten mukaan, koska lääkkeen turvallisuuden täydellinen luonnehdinta tapahtuu yleensä vasta, kun lääke on saatettu markkinoille. Poikkeuslupan perustelu näillä perusteilla voi kattaa myös valmisteen tai valmisteryhmän lääkkeelliset ominaisuudet, ei-kliinisten tai kliinisten tutkimusten tai markkinoille saattamisen jälkeen tehtävien tutkimusten tulokset. Hakijan on osoitettava, ovatko turvallisuusongelmat tunnettuja vai oletettuja.

Sellaisten saatavissa olevien tietojen puuttuminen, jotka koskevat turvallisuutta tai tehoa lapsiväestössä, ei varhaisessa kehitysvaiheessa hyväksyttyä poikkeuslupan ainoaksi perusteeksi.

<sup>(2)</sup> Lääkeryhmää koskevat poikkeusluvut julkistetaan Euroopan lääkeviraston Internet-sivustolla lastenlääkeasetuksen 12 artiklan ja 25 artiklan 7 kohdan mukaisesti.

#### 2.4.2.2 C.2.2: Sairaus tai tila, jonka hoitoon lääke tai lääkeryhmä on tarkoitettu, esiintyy pelkästään aikuisväestössä

Lastenlääkeasetuksen 11 artiklan 1 kohdan b alakohdassa säädetään, että erityisenä perusteena poikkeusluvan myöntämiseen voi olla se, että "sairaus tai tila, jonka hoitoon lääke tai lääkeryhmä on tarkoitettu, esiintyy pelkästään aikuisväestössä". Poikkeuslupapyyntö voi tältä osin perustua yksityiskohtaiseen perusteluun sairastavuudesta tai sairauden esiintyvyydestä eri väestöryhmissä. Koko lapsiväestöä koskevien poikkeuslupapyyntöjen perustelujen on keskityttävä erityisesti tilan/sairauden varhaisimpaan puhkeamisikään. Täsmennettyjä lapsiväestön alaryhmiä koskevien poikkeuslupapyyntöjen perustelujen on keskityttävä sairastavuuteen tai esiintyvyyteen B osassa esitetyissä lapsiväestön alaryhmissä.

#### 2.4.2.3 C.2.3: Lääkkeellä ei saavuteta merkittävää terapeutista hyötyä jo käytössä oleviin lapsipotilaille tarkoitettuihin hoitomuotoihin verrattuna

Lastenlääkeasetuksen 11 artiklan 1 kohdan c alakohdassa säädetään, että erityisenä perusteena poikkeusluvan myöntämiseen voi olla se, että "lääkkeellä ei saavuteta merkittävää terapeutista hyötyä jo käytössä oleviin lapsipotilaille tarkoitettuihin hoitomuotoihin verrattuna". Poikkeuslupapyyntö voi tältä osin perustua siihen, että merkittävää terapeutista hyötyä ei ole.

Jos poikkeuslupaa pyydetään siksi, että merkittävää terapeutista hyötyä ei ole, erityisesti jos hakemukset jätetään ennen kuin kliinisten tutkimusten tulokset ovat saatavissa, poikkeusluvan perusteet voivat perustua käytössä olevien hoitomenetelmien yksityiskohtaiseen tarkasteluun ja ei-kliinisten tutkimusten tai aikuisilla tehtyjen tutkimusten tulosten extrapolointiin, jos tällaisia tuloksia on saatavilla.

## 2.5 D osa: Lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma

### 2.5.1 D.1: Lastenlääkkeen kehittämiseksi aiottu yleinen strategia

B osa koskee lääkkeen yleistä kehittämistä, mukaan luettuina aikuisväestöä koskeva kehitystyö ja lääketieteellisiä edellytyksiä koskevat tiedot, kun taas D osassa on keskityttävä erityisesti lääkkeen kehittämiseen lapsiväestölle.

#### 2.5.1.1 D.1.1: Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman käyttöaiheet

Aiotut käyttöaiheet on ilmoitettava lapsiväestön osalta lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa varten niin, että ne kattavat tapauskohtaisesti koko lapsiväestön tai sen alaryhmiä. Tässä osassa on määriteltävä, onko lääke tarkoitettu kyseisten sairauksien/tilojen diagnosointiin, ehkäisemiseen vai hoitoon.

#### 2.5.1.2 D.1.2: Valitut ikäryhmät

Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman on katettava kaikki ne lapsiväestön alaryhmät, joita ei koske jokin poikkeuslupa. Tutkittavat ikähaarukat on perusteltava, ja ne voivat vaihdella muun muassa lääkkeen farmakologian mukaan ja sen mukaan, miten kyseinen tila esiintyy eri ikäryhmissä. Ellei muita perusteluja ole esitetty, hakemuksessa on viitattava ICH/CHMP:n ohjeen E11 mukaiseen ikäluokitteluun. Nämä ikäryhmät ovat kuitenkin laajoja ja niihin voi kuulua eri kypsyystasoja. Iän ohella lapsiväestön luokittelu voi perustua muihinkin muuttujiin, kuten sikiöikään, puberteetin vaiheeseen ja munuaisten toimintaan.

#### 2.5.1.3 D.1.3: Laatua koskevat tiedot, ei-kliinisten ja kliinisten tutkimusten tiedot

Hakemuksessa on kuvattava lääkkeen kehittäminen, mukaan luettuna lastenlääkkeen kehittämisen ja sen tulosten (jos käytettävissä) kannalta olennainen farmaseuttinen kehittäminen. Hakemuksessa on kuvattava myös aiottu aikuisilla suoritettavat tutkimukset. Kuvaus voi olla "tutkijan tietopaketti" tyylinen yhteenvedo. Hakemukseen ei tarvitse liittää suoritettuja kliinisiä ja muita tutkimuksia koskevia täydellisiä tutkimusraportteja, mutta ne on toimitettava pyydettyä. Hakemuksessa on otettava huomioon olemassa olevat tieteelliset opastukset/ohjeet ja perusteltava mahdolliset kehitystyössä tehdyt poikkeamat.

Lisäksi hakemuksessa on tarkasteltava tietoja lääkkeen käytöstä lapsiväestössä ja viitattava tieteelliseen ja lääketieteelliseen kirjallisuuteen tai muihin asiaa koskeviin tietoihin, kuten myyntiluvasta poikkeavaa (off-label) lääkkeiden käyttöä, rekisteröimättömien lääkkeiden käyttöä tai vahingossa tapahtuvia altistumisia koskeviin raportteihin sekä tunnettuihin valmisteryhmän vaikutuksiin.

### 2.5.2 D.2: Laatukysymyksiä koskeva strategia

Tässä jaksossa on käsiteltävä niitä kemiallisia, farmaseuttisia, biologisia ja biofarmaseuttisia seikkoja, jotka koskevat lääkkeen antamista relevantille lapsiväestön alaryhmille. Tarkastelussa otetaan huomioon lääkkeen farmaseuttinen kehittäminen, ja farmaseuttista kehitystyötä koskevien normaalien vaatimusten lisäksi siinä on käsiteltävä muun muassa seuraavia keskeisiä kysymyksiä:

- erityisten valmiste- tai lääkemuotojen tarve valittujen ikäryhmien osalta ja valitusta valmiste- tai lääkemuodosta saatavan hyödyn tarkastelu,
- laadullinen ja määrällinen koostumus, jos käytettävissä,
- tietyille ikäryhmälle soveltuvan lääkemuodon saatavuus/kehittämisen vaatima aikataulu,
- valmistemuotoa koskevat mahdolliset ongelmat (esimerkiksi apuaineiden soveltuvuus lapsiväestölle),
- lääkkeen antaminen lapsiväestön alaryhmille (esimerkiksi erityisten annosteluvälineiden käyttö, mahdollisuus sekoittaa lääke ruokaan, aiottu pakkausten sulkemistavat jne.),

— valmistemuodon hyväksyttävyyttä (mukaan luettuna maun miellyttävyyttä) — eli sen sopivuus käyttötarkoitukseensa fyysikaalis-kemialliselta, biologiselta ja fysiologiselta kannalta. Jos ei ole mahdollista kehittää valmistemuotoa, joka soveltuu ja on hyväksyttävissä lapsilla tapahtuvaan käyttöön teollisessa mittakaavassa, hakemuksessa on osoitettava, miten yksittäisten käyttövalmiiden lastenlääkkeiden valmistemuotojen *ex tempore* -valmistusta apteekissa aiotaan helpottaa.

Lapsia koskevan käyttöaiheen lisääminen voi johtaa tarpeeseen kehittää uusi lääkemuo-to tai uusi vahvuus, esimerkiksi neste tabletin sijaan tai tabletti, jolla on uusi annosvahvuus, koska olemassa olevat lääkemuo-dot tai vahvuudet eivät välttämättä sovellu käytettäväksi koko lapsiväestössä tai sen alaryhmissä. Tämä tarkoittaa, että lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa on aina tarkasteltava olemassa olevien lääkemuo-tojen/vahvuuksien soveltuvuutta. Suunnitelmassa on tarkasteltava etnisiä tai kulttuurisia eroja antoreiteissa, hyväksyttävissä lääkemuo-doissa ja apuaineissa.

### 2.5.3 D.3: Ei-kliinisiä kysymyksiä koskeva strategia

Tässä jaksossa on tarkasteltava ei-kliinistä tutkimustyötä koskevaa strategiaa, jota tarvitaan klassisen ei-kliinisen kehitystyön tai jo olemassa olevien tietojen lisäksi. Jos katsotaan, että ihmisten turvallisuutta koskevat tiedot ja aiemmat eläinkokeet eivät riitä vakuuttamaan todennäköistä turvallisuutta aiotussa lasten ikäryhmässä, on tarkasteltava nuorilla eläimillä tehtyjä tutkimuksia tapauskohtaisesti. Hakemuksessa on tarkasteltava seuraavia seikkoja ottaen huomioon olemassa olevat tieteelliset ohjeistukset:

— farmakologia:

- tarve esittää näyttöä konseptista lapsilla tapahtuvan käytön osalta, esimerkiksi ei-kliinisiä *in vitro*- ja/tai *in vivo* -malleja käyttäen,
- farmakodynaamisten tutkimusten tarve (esimerkiksi annossuhteen määrittämiseksi farmakodynaamisen lopputuloksen kannalta, jos olemassa olevan luotettavan eläinmallin avulla voidaan perustella sopivimman eläinlajin valinta mahdollisia nuorilla eläimillä tehtäviä tutkimuksia varten),
- farmakologisen turvallisuuden tarve (tutkimukset, joissa fysiologisen järjestelmän tietyn toiminnon tutkimiseen käytetään ei-kliinisiä *in vitro*- ja/tai *in vivo* -malleja),

— farmakokinetiikka:

- erityisten tutkimusten tarve, joilla perustellaan sopivimman eläinlajin valinta mahdollisia nuorilla eläimillä tehtäviä tutkimuksia varten,

— toksikologia:

- erityisten toksisuustutkimusten tarve, mukaan luettuna toksikokinetiikka nuorissa eläimissä,
- sellaisten toksisuustutkimusten tarve, joilla tarkastellaan tiettyjä lopputuloksia, esimerkiksi neurotoksisuutta, immunotoksisuutta tai nefrotoksisuutta tietyssä kehitysvaiheessa,

- paikallista siedettävyyttä, esimerkiksi paikallisesti annettavia lääkemuo-toja, koskevien lisätutkimusten tarve.

### 2.5.4 D.4: Kliinisiä kysymyksiä koskeva strategia

Tässä jaksossa on tarkasteltava ja perusteltava lastenlääkkeen kliinistä kehitystyötä suhteessa vakiokehitysohjon (mukaan luettuina aikuisilla tehtävä ja olemassa olevia tietoja koskeva kehitystyö).

Tässä jaksossa on esitettävä yleinen kliininen lähestymistapa, jolla tuetaan lääkkeen kehittämistä lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa mainittuihin käyttöaiheisiin ja siinä mainituille ikäryhmille. Tähän on sisällyttävä tutkimusasetelman kriittiset näkökohdat, ja siinä on esitettävä aiotun kliinisen kehitystyön vahvuudet ja rajoitukset. Siinä on tarkasteltava lopputulosten soveltuvuutta iän mukaan (kunkin yksittäisen tutkimuksen todellinen tutkimusasetelma on kuvattava D.5 jaksossa). Käytettävän valmistemuodon tiedot on esitettävä ja eri valmistemuotojen välistä yhdistämistä koskevia suunnitelmia on tarkasteltava.

Tämän strategian osalta hakemuksessa on tarkasteltava mahdollista ekstrapolaatiota aikuispotilaista lapsipotilaisiin ja vanhemmista ikäryhmistä nuorempiin. Aikuisilla ja lapsilla tehtävän kehitystyön keskinäiset suhteet (yhteisten tutkimusten, tietojen ja aikataulujen osalta) on selvitettävä.

Hakemuksessa on selvitettävä annostelua, valmistemuotoja ja antoreittejä tukevat perusteet. Tarkastelussa on otettava huomioon, mitä tietoja tarvitaan tutkimusten suorittamiseen niin, että tutkimusten ajoittaminen voidaan yhdistää yleisessä kehityssuunnitelmassa.

Hakemuksessa on perusteltava se, että kohteet, joita tutkimuksessa aiotaan käyttää, edustavat sitä väestönosaa, jossa lääkettä tullaan käyttämään. Tutkimukset on mahdollisuuksien mukaan suoritettava vähiten haavoittuvassa asemassa olevilla ryhmillä (eli aikuisilla mieluummin kuin lapsilla, vanhemmilla lapsilla mieluummin kuin nuoremmilla). Hakemuksessa on perusteltava se, jos tuloksia ei voida ekstrapoloida nuorempiin ikäryhmiin.

Seuraavat seikat on otettava tarvittaessa huomioon:

— farmakodynaamiset tutkimukset:

- farmakodynaamiset erot aikuis- ja lapsiväestön välillä (esimerkiksi reseptorien ja/tai elimistöjen kypsymisen vaikutus),
- ekstrapolointi eri väestönosista (aikuisista ja/tai vanhemmista lasten ikäryhmistä), mukaan luettuna tarvittaessa farmakodynaamisen mallintamisen käyttö,
- erityisten tietyillä ikäryhmillä tehtävien tutkimusten tarve,
- biomarkkereiden tarkastelu farmakokinetiikan/farmakodynamiikan kannalta,
- farmakodynaamisen lähestymistavan käyttö erityisesti silloin, kun farmakokinetiikkaa ei voida mitata,



- farmakokineettiset tutkimukset:
  - mahdollisuus ekstrapoloida teho ja turvallisuus aikuisista tai vanhemmista ikäluokista farmakokinetiikan perusteella,
  - mahdollisuus käyttää harvaa farmakokineettistä otantaa,
  - farmakokineettisten/farmakodynaamisten tutkimusten käyttö tehon ja turvallisuuden yhdistämiseksi aikuisilla tai vanhemmassa ikäluokassa,
  - mahdollisuus tukea farmakokinetiikkaa tietyissä ikäryhmissä tietojen avulla tai ekstrapoloida farmakokinetiikkaa muista väestöosista,
  - niiden ikäryhmien tarkastelu, joissa tarvitaan laajamittaisempia tutkimuksia esimerkiksi odotettavissa olevan suuren kineettisen vaihtelun takia,
  - populaatio-farmakokinetiikan käyttö,
  - mahdollisuus ekstrapoloida keskinäiset vaikutukset, elinten toimintojen heikkenemiset ja farmakogenetiikan vaikutukset, ja erityisten tutkimusten tarve,
- tehoa ja turvallisuutta koskevat tutkimukset:
  - annosten määrittelyä koskevien erityistutkimusten tarvetta koskeva tarkastelu,
  - aiottuja tutkimuksia koskevien merkityksellisten seikkojen tarkastelu, esimerkiksi plasebon tai aktiivisen vertailuvalmisteen käyttö, tutkittavien vaikutusten soveltuvuus eri ikäryhmille, sijaismarkkereiden käyttö, vaihtoehdoisen tutkimusasetelman ja -analyysin käyttö, mahdollinen lyhyen ja pitkän aikavälin turvallisuuden tarve ja mahdolliset riskit ikäryhmittäin,
  - jos lääkkeelle, joka on jo hyväksytty käytettäväksi aikuisväestössä, on olemassa hyväksytty EU-riskinhallintasuunnitelma, mahdolliset lapsiväestölle sopivat riskien minimointiin tähtäävät toimet on otettava huomioon lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa kehitettäessä. Jos EU-riskinhallintasuunnitelmassa on lääkevalvontaa koskevia tutkimuksia, joissa tarkastellaan jotakin lapsiväestön alaryhmää, myös niihin on tehtävä ristiinviitaukset lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa.

Pitkän aikavälin turvallisuutta lapsiväestössä koskevien tutkimusten tarvetta on aina tarkasteltava lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa. Jos tällaiset tutkimukset katsotaan tarpeellisiksi, niitä koskevat tiedot on myös esitettävä EU-riskinhallintasuunnitelmassa tai sen päivityksessä, joka jätetään samaan aikaan myyntilupahakemuksen kanssa mutta joka ei periaatteessa ole osa hyväksyttyä lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa.

Lopuksi on tarkasteltava toimenpiteitä, joiden avulla pyritään suojelemaan lapsiväestöä kehitystyön aikana; hakemuksessa on tarkasteltava esimerkiksi vähemmän invasiivisten menetelmien käyttöä, tietoja ja turvallisuutta valvovan toimikunnan käyttöä tietyissä tutkimuksissa sekä aiottujen tutkimusten kannattavuutta koskevia kysymyksiä (esimerkiksi rekrytointia tai verinäytteiden määrää verimäärään verrattuna).

#### 2.5.5 D.5: Lapsiväestössä tehtävää kehitystyötä koskevat toimenpiteet

On syytä huomata, että tämä jakso yhdessä D.5.1 jakson ja E osan kanssa on erittäin tärkeä lastenlääkekomitean lausunnon laatimisen ja myös Euroopan lääkeviraston lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta antaman päätöksen kannalta.

##### 2.5.5.1 D.5.1: Yhteenvetotaulukko kaikista suunnitelluista ja/tai käynnissä olevista kliinisistä ja ei-kliinisistä tutkimuksista

Vaikka onkin todettu, että lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa aiottu toimenpiteiden ajoitus perustuu arvioihin erityisesti lääkkeiden varhaisessa kehitysvaiheessa, on syytä huomata, että tämä jakso on erittäin tärkeä lastenlääkekomitean lausunnon laatimisen ja myös Euroopan lääkeviraston lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta antaman päätöksen kannalta.

Hakemukseen on liitettävä taulukko, josta käy ilmi yleiskatsaus kaikista hakemuksen sisältämistä suunnitelluista ja/tai käynnissä olevista toimenpiteistä lapsiväestössä.

Taulukossa on esitettävä lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan sisältyvien toimenpiteiden aikajanat. Erityisesti on painotettava lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa esitettyjen toimenpiteiden ajoitusta verrattuna aikuisilla tehtävään lääkkeiden kehitystyöhön, kuten esimerkiksi ICH/CHMP:n ohjeessa (E11) on esitetty. Lastenlääkeasetuksen 7, 8 ja 30 artiklan soveltamisalaan kuuluvien myyntilupahakemusten ennakoitu ajoitus on ilmoitettava, ja lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa esitettyjen toimenpiteiden ajoituksen on viitattava näihin hakemuksiin. Hakemuksessa on esitettävä kunkin toimenpiteen aloittamista ja loppuun saattamista koskevat aikajanat, mukaan luettuina päivämäärät. Hakemuksessa on varattava kohtuullinen määrä aikaa odottamattomien tapahtumien varalta, jotta hakemukseen sisältyvät tutkimukset voidaan saattaa loppuun, analysoida ja raportoida.

##### 2.5.5.2 D.5.2: Suunniteltujen ja/tai käynnissä olevien tutkimusten ja farmaseuttisen kehitystyön vaiheiden kuvaus

Tässä jaksossa kuvattavat tutkimukset määräytyvät hyvin pitkälti D.2 jaksossa mainitun aiotun strategian perusteella, joten jäljempänä annetut esimerkit eivät ole kattavia.

Jos lastenlääkkeen perustana on aikuisten käyttöön hyväksytty lääke, jonka vaikuttavan aineen pitoisuutta on yksinkertaisesti vähennetty tai jota annostellaan pienempi määrä, lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa voi olla vähimmäismäärä lääkkeen kehittämistä koskevia tutkimuksia. Muussa tapauksessa, jos strategiana on uuden lääkemuodon (esimerkiksi uuden annostelumuodon tai uuden antoreitin) luominen, tarvittavien lääkkeen kehittämistä koskevien tutkimusten on ehkä oltava laajamittaisempia. Joka tapauksessa myyntilupaa haettaessa vaaditaan laaja valikoima lääkkeen kehittämistä koskevia tutkimuksia, joiden avulla voidaan vahvistaa prosessin ja lääkkeen yhdenmukaisuus ja stabiilius. Tätä koskevista, saatavilla olevista viraston ohjeista on tarkistettava, mitkä tutkimukset voivat olla merkityksellisiä D.2 jaksossa tarkoitetun strategian kannalta.

Lastenlääkkeiden kehittämisen kannalta erityisen merkityksellisiä tutkimuksia voivat olla seuraavat:

- yhteensopivuus ja stabiilius relevanttien yleisten elintarvikkeiden ja juomien yhteydessä erityisesti, jos elintarviketta käytetään helpottamaan lääkemuodon antamista,
- yhteensopivuus annostelujärjestelmien, esimerkiksi lääkinnällisten laitteiden, kanssa,
- maun peittäminen tai maun miellyttävyys.

#### 2.5.5.3 D.5.3: Suunniteltujen ja/tai käynnissä olevien ei-kliinisten tutkimusten synopsis/tutkimusprotokollan kuvaus

Tutkimuksen kuvaamiseksi tarpeeksi tarkasti on annettava riittävät yksityiskohtaiset tiedot, esimerkiksi seuraavasti:

- tutkimuksen tyyppi,
- tavoitteet,
- testijärjestelmä/testilaji,
- annostelumenetelmä,
- annostelun kesto.

#### 2.5.5.4 D.5.4: Suunniteltujen ja/tai käynnissä olevien kliinisten tutkimusten synopsis/tutkimusprotokollan kuvaus

Kuvauksessa on esitettävä tutkimuksen ja lääkkeen kehitysvaiheen kannalta merkitykselliset tiedot:

- tutkimuksen tyyppi,
- tutkimusasetelma,
- kontrollin tyyppi (plasebo tai aktiivinen vertailuvalmiste käytettävällä annoksella) ja sen perustelu,
- sijainti (alueet),
- testattavat lääkkeet; annostelu; antoreitti,
- tutkimuksen tavoitteet,
- koehenkilöiden määrä (M/N), iät, määrä ICH:n ikäryhmiä tai muuta relevanttia ikäryhmää kohti,
- hoidon kesto, mukaan luettuna hoidon jälkeisen tarkkailun kesto,
- keskeiset mukaan oton/pois sulkemisen perusteet,
- parametrit tai lopputulokset (primaarinen, sekundaarinen),
- otoskoko (tarpeen mukaan enemmän tai vähemmän yksityiskohtainen),
- tehon laskenta: kuvaa odotettavissa oleva vaikutuskoko,
- vaihtoehdot rekrytointiongelmien sattuessa sekä välianalyysien ja keskeytyssääntöjen osalta,
- tilastolliset menetelmät (tilastolliset menetelmät, joiden avulla vertaillaan ryhmiä primaarituloksen osalta ja tarvittaessa suoritetaan lisäanalyysija).

## 2.6 E osa: Lykkäyksiä koskevat hakemukset

Lastenlääkeasetuksen 20 artiklan 1 kohdan mukaisesti lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman toimittamisen yhteydessä voidaan samalla esittää pyyntö saada lykkäys joidenkin tai kaikkien kyseiseen ohjelmaan sisältyvien toimenpiteiden aloittamiseen tai loppuun saattamiseen.

Edellä D.5.1 jaksossa mainittujen aikajanojen osalta toimenpiteiden aloittamisen tai loppuun saattamisen lykkäämistä koskevasta pyynnöstä on käytävä selvästi ilmi, mihin käyttöaiheeseen, antoreittiin ja lääkemuotoon lykkäys aikajana liittyy. Lykkäystä pyydetessä hakemuksessa on määriteltävä se ikäryhmä, jota lykkäys koskee. Aikajanojen osalta on esitettävä täsmennetyt kuukaudet ja vuodet, ja aikajanat voidaan esittää myös suhteessa aikuisilla tehtävään kehitystyöhön.

Lykkäyspyynnöt on perusteltava tieteellisillä ja teknisillä tai kansanterveyteen liittyvillä syillä, ja lastenlääkeasetuksessa vaaditaan, että lykkäys on myönnettävä aina seuraavissa tapauksissa:

- kun ennen lapsiväestössä suoritettavia tutkimuksia on tarpeen tehdä tutkimuksia aikuisväestössä, tai
- kun tutkimusten tekeminen lapsiväestössä kestää pitempään kuin aikuisväestössä.

Muita esimerkkejä lykkäyksen perustelusta tieteellisillä ja teknisillä syillä on se, kun ei-kliinisten lisätietojen katsotaan olevan tarpeen tai kun huomattavat laatuongelmat estävät relevanttien valmistemuotojen kehittämisen.

## 2.7 F osa: Liitteet

Hakemukseen on liitettävä seuraavat asiakirjat, jos ne ovat saatavilla:

- viitejulkaisut (eli kirjallisuusluettelo),
- tutkijan tietopaketti,
- jo hyväksytyyn lääkkeen osalta viimeisin hyväksytty EU-riskinhallintasuunnitelma.

## 2.8 Hyväksytyyn lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman muuttaminen

Lastenlääkettä koskevat tutkimusohjelmat on toimitettava lääkkeen kehityksen varhaisessa vaiheessa niin ajoissa, että tarvittaessa voidaan suorittaa tutkimukset lapsiväestössä ennen myyntilupahakemusten toimittamista. Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman toimitaminen varhain takaa varhaisen keskusteluyhteyden hakijan ja lastenlääkekomitean välillä. Koska lääkkeiden kehittäminen on dynaaminen prosessi, joka riippuu käynnissä olevien tutkimusten tuloksesta, lastenlääkeasetuksen 22 artiklassa säädetään hyväksytyyn ohjelman muuttamisesta tarvittaessa <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Lastenlääkeasetuksen 22 artiklassa todetaan seuraavaa: "Jos hakija lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa koskevan hyväksymispäätöksen tekemisen jälkeen kohtaa sen toteuttamisessa ongelmia, jotka tekevät ohjelmasta toteuttamiskelvottoman tai epätarkoituksenmukaisen, hakija voi tehdä lastenlääkekomitealle muutosehdotuksia tai pyytää lykkäystä tai poikkeuslupaa."

Lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan ehdotettavia muutoksia koskevan hakemuksen tai lykkäys- tai poikkeuslupapyyntöön toimittaminen on erityisen tärkeää, jos uusilla tiedoilla saattaa olla vaikutusta viraston lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta tekemässä päätöksessä nimenomaisesti korostettujen keskeisten toimenpiteiden luonteeseen tai ajoitukseen.

Lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman muuttamista koskevan hakemuksen sisällön on oltava rakenteeltaan samanlainen kuin alkuperäinen lastenlääkkeen tutkimusohjelman hyväksymistä koskeva pyyntö, mutta vain muutosta tukevat jaksot tarvitsee täyttää. Hakemuksessa on viitattava aiempaan lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta tehtyyn päätökseen.

### 3. 2 JAKSO: VAATIMUSTENMUKAISUUDEN TARKISTAMINEN

Toimivaltaiset viranomaiset tarkistavat, onko myyntilupa- tai muutoshakemus lastenlääkeasetuksen 7 ja 8 artiklan vaatimusten mukainen ja ovatko lastenlääkkeen myyntilupaa koskevat hakemukset (joista säädetään lastenlääkeasetuksen 30 artiklassa) vaatimusten mukaisia. Vaatimustenmukaisuuden tarkistaminen on kuvattu lastenlääkeasetuksen 23 ja 24 artiklassa. Asetuksen 23 artiklassa säädetään vaatimustenmukaisuuden tarkistuksen ajoituksesta ja mahdollisuudesta saada vaatimustenmukaisuudesta lastenlääkekomitean lausunto sekä selvennetään, milloin tällainen lausunto voidaan pyytää ja kuka sitä voi pyytää. Asetuksen 23 artiklan 3 kohdan toisen alakohdan mukaisesti jäsenvaltioiden on otettava lastenlääkekomitean lausunnon huomioon. Asetuksen 23 artiklassa ei säädetä vaatimustenmukaisuutta koskevan lastenlääkekomitean lausunnon uudelleentarkastelusta.

Toimivaltaiset viranomaiset tarkistavat kunkin vaatimustenmukaisuusstandardin kaksivaiheisen prosessin mukaisesti:

- asetuksen 23 artiklan mukaisessa ensimmäisessä vaiheessa tarkistetaan vaatimustenmukaisuus lastenlääkeasetuksen 7, 8 ja 30 artiklan mukaisten hakemusten asianmukaisuuden tarkistamisen yhteydessä. Jos nämä hakemukset eivät ole vaatimusten mukaisia, hakemusta ei hyväksytä asianmukaisesti,
- jos lastenlääkeasetuksen 24 artiklan mukaisessa toisessa vaiheessa havaitaan asianmukaisesti tehtyä hakemusta koskevan tieteellisen arvioinnin yhteydessä, että hakemus ei ole vaatimusten mukainen, 28 artiklan 3 kohdassa mainittua vaatimustenmukaisuutta koskevaa lausumaa ei sisällytetä myyntilupaan eikä kyseiselle valmisteelle voida myöntää lastenlääkeasetuksen 36, 37 ja 38 artiklassa säädettyjä palkioita ja kannustimia.

Molemmissa edellä kuvatuissa vaiheissa vaatimustenmukaisuutta määriteltäessä otetaan huomioon myös seuraavat seikat:

- kattavatko lastenlääkeasetuksen 7 artiklan 1 kohdan mukaisesti toimitetut asiakirjat kaikki lapsiväestön alaryhmät,
- lastenlääkeasetuksen 8 artiklan soveltamisalaan kuuluvia lääkkeitä koskevien hakemusten osalta: kattavatko 7 artiklan 1 kohdan mukaisesti toimitetut asiakirjat sekä olemassa olevat että uudet käyttöaiheet, lääke muodot ja antoreitit,
- niiden lääkkeiden osalta, joilla on hyväksytty lastenlääkettä koskeva tutkimusohjelma: onko kaikki ohjelmassa mainitut,

lääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi kaikissa lapsiväestön kyseisissä alaryhmissä ehdotetut toimenpiteet (tutkimukset ja aikajajat), mukaan luettuina lääkkeen valmistemuodon mukauttaminen niin, että sen käyttö on hyväksyttävämpää, helpompaa, turvallisempaa tai tehokkaampaa lapsiväestön eri alaryhmissä, suoritettu lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta tehdyn päätöksen mukaisesti.

Jos lastenlääkkeen kehittäminen joudutaan lopettamaan esimerkiksi turvallisuussyistä, on pyydettävä lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman muuttamista tai poikkeuslupaa. Muutokset lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan on tehtävä ennen myyntilupahakemuksen toimittamista.

Jos hyväksytyt lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman tuloksena saatuja tietoja arvioidessa käy ilmi, että tutkimuksia ei ole suoritettu lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta annetun päätöksen mukaisesti, vaatimustenmukaisuutta ei vahvisteta eikä lastenlääkeasetuksen 28 artiklan 3 kohdassa mainittua vaatimustenmukaisuutta koskevaa lausumaa sisällytetä myyntilupaan.

Vaatimustenmukaisuus voidaan arvioida ainoastaan, jos on toimitettu täydelliset tutkimusraportit. Jotta voitaisiin helpottaa toimivaltaisten viranomaisten ja tarvittaessa lastenlääkekomitean työtä näiden laatiessa lausuntoa vaatimustenmukaisuudesta, hakemusta toimitettaessa on suositeltavaa esittää vaatimustenmukaisuutta koskeva raportti. Jos myyntilupahakemuksen tai muutoshakemuksen tekijä pyytää lastenlääkekomiteaa antamaan lausunnon 23 artiklan 2 kohdan a alakohdan mukaisesti ennen hakemuksen jättämistä, kopio tästä lausunnon liitetään hakemukseen 23 artiklan 2 kohdan viimeisen alakohdan mukaisesti.

Lastenlääkeasetuksen 7 tai 8 artiklan soveltamisalaan kuuluvien lääkkeiden osalta vaatimustenmukaisuusraportissa on osoitettava taulukkomuodossa, miten asetuksen 7 artiklan 1 kohdassa mainitut asiakirjat kattavat kunkin lapsiväestön alaryhmän, ja lastenlääkeasetuksen 8 artiklan soveltamisalaan kuuluvien hakemusten osalta, miten kyseiset asiakirjat kattavat olemassa olevat ja uudet käyttöaiheet, lääke muodot ja antoreitit. Hakemukseen on liitettävä erillinen taulukko, josta käy ilmi lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta tehty päätös, myyntiluvan tai muutoksen hakijan asema keskeisten elementtien vaatimustenmukaisuuden osalta sekä ristiinviittaus kunkin lastenlääkettä koskevan tutkimusohjelman keskeisen osa-alueen osalta sen sijaintiin kyseisen myyntilupahakemuksen asiaa koskevassa moduulissa, jos nämä on toimitettu myyntilupahakemuksen yhteydessä. Lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan tehtävien muutosten osalta taulukon on perustuttava viraston viimeisimpään päätökseen.

On syytä huomata seuraavaa:

- kyseinen toimivaltainen viranomainen tai virasto tarkistaa yksityiskohtaisesti lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta tehdyn Euroopan lääkeviraston päätöksen kaikki keskeiset osatekijät vertaamalla niitä toimitettuihin tietoihin,
- koska lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta tehtyyn päätökseen sisältyy kunkin toimenpiteen osalta minimimäärä kriittisiä osa-alueita, myyntilupa- tai muutoshakemuksen on oltava jokaisen vaatimuksen mukainen,

- jos viraston lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta tekemässä päätöksessä mainitaan toimenpiteitä, joiden yhteydessä käytetään ehdollisia ilmauksia, esimerkiksi "voisi" tai "esimerkiksi", vaatimustenmukaisuus voidaan vahvistaa, vaikka näitä toimenpiteitä ei suoritettaisi ehdotuksen mukaisina,
- lastenlääkeasetuksen 23 artiklan mukaisen vaatimustenmukaisuutta koskevan lastenlääkekomitean lausuman osalta vaatimustenmukaisuuden hyväksymisen tai hylkäämisen perusteet esitetään lausumassa selvästi.

Jos lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan ei sisälly ennen asetuksen (EY) N:o 1901/2006 voimaantuloa loppuun saatettuja tutkimuksia, lastenlääkeasetuksen 28 artiklan 3 kohdassa mainittu vaatimustenmukaisuutta koskeva lausuma on seuraavanlainen: "Tämän lääkkeen kehittäminen on suoritettu kaikkien hyväksytyssä lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa (viitenumero) mainittujen toimenpiteiden mukaisesti. Asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan 3 kohdan mukaisesti kaikki hyväksytyssä lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa (viitenumero) mainitut tutkimukset suoritettiin kyseisen asetuksen voimaantulon jälkeen."

Jos lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan sisältyy joitakin ennen asetuksen (EY) N:o 1901/2006 voimaantuloa loppuun saatettuja tutkimuksia, lastenlääkeasetuksen 28 artiklan 3 kohdassa mainittu vaatimustenmukaisuutta koskeva lausuma on seuraavanlainen: "Tämän lääkkeen kehittäminen on suoritettu kaikkien hyväksytyssä lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa (viitenumero) mainittujen toimenpiteiden mukaisesti. Asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45 artiklan 3 kohdan mukaisesti hyväksytyssä lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa mainitut merkittävät tutkimukset on suoritettu kyseisen asetuksen voimaantulon jälkeen."

#### 4. 3 JAKSO: ENNEN LASTENLÄÄKEASETUKSEN VOIMAANTULO ALOITETTUIJEN JA SEN VOIMAANTULON JÄLKEEN LOPPUUN SAATETTUIJEN TUTKIMUSTEN MERKITYKSEN ARVIOINTIPERUSTEET

##### 4.1 Taustaa

Ennen lastenlääkeasetuksen voimaantuloa <sup>(1)</sup> aloitetut tutkimukset ovat perustana lastenlääkeasetuksen 36, 37 ja 38 artiklassa mainittujen palkkioiden ja kannustimien myöntämiselle sillä edellytyksellä, että kyseiset tutkimukset on saatettu loppuun asetuksen voimaantulon jälkeen ja arvioitu merkittäviksi (lastenlääkeasetuksen 45 artiklan 3 kohta).

Lastenlääkeasetuksen 28 artiklan 3 kohdassa mainitussa vaatimustenmukaisuutta koskevassa lausumassa osoitetaan, pidetäänkö lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan kuuluvia tutkimuksia, jotka oli aloitettu ennen asetuksen voimaantuloa ja saatettu loppuun asetuksen voimaantulon jälkeen, lastenlääkeasetuksen 45 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuina merkittävänä tutkimuksina.

#### 4.2 Arviointiperusteet

Tutkimusten merkitys määritellään yleensä lapsiväestöä varten tuotettujen tietojen kliinisen merkittävyyden eikä tutkimusten määrän mukaan. Ei-merkittävien tutkimusten sarjaa voidaan poikkeustapauksessa pitää merkittävänä, jos tulosten odotetaan yhdessä antavan tärkeää ja kliinisesti merkittävää tietoa.

Merkittävät tutkimukset voivat saada 36, 37 ja 38 artiklassa mainitut palkkiot ja kannustimet sillä edellytyksellä, että kyseiset tutkimukset on saatettu loppuun lastenlääkeasetuksen voimaantulon jälkeen. Tutkimus katsotaan loppuun saatetuksi, kun viimeisen potilaan viimeinen tutkimuskäynti on suoritettu protokollan viimeisimmän (toimivaltaisille viranomaisille toimitetun) version mukaisesti ja tapahtuu lastenlääkeasetuksen voimaantulopäivän jälkeen. Sellaisten tutkimusten avointen pidennysten, jotka koostuvat tutkimukseen sisältyvien potilaiden hoidon ylläpidosta, ei katsota jatkuvan lastenlääkeasetuksen voimaantulon jälkeen, jos kyseistä pidennystä ei ole mainittu toimivaltaisille viranomaisille toimitetussa protokollassa.

Virasto tai toimivaltaiset viranomaiset arvioivat kunkin lastenlääkettä koskevassa tutkimusohjelmassa ehdotetun tutkimuksen merkittävyyden tapauskohtaisesti. Jäljempänä mainitut esimerkit on kuitenkin annettu ohjeeksi tutkimusten merkittävyyden arviointiin.

Seuraavantyyppisiä tutkimuksia pidetään yleensä merkittävänä:

- 1) vertailevat tehoa koskevat tutkimukset (satunnaistetut/aktiivinen vertailulääke tai plasebo);
- 2) annoksen määrittämiseksi tehtävät tutkimukset;
- 3) prospektiiviset kliiniset turvallisuustutkimukset, jos tulosten odotetaan vaikuttavan huomattavasti lääkkeen turvalliseen käyttöön lapsiväestössä (tähän sisältyvät myös kasvua ja kehitystä koskevat tutkimukset);
- 4) tutkimukset, joilla pyritään saamaan aikaan uusi ikäryhmittäin sopiva valmistemuoto, jos valmistemuodon odotetaan olevan kliinisesti merkittävä lääkkeen turvalliselle ja tehokkaalle käytölle lapsiväestössä;
- 5) PK/PD-tutkimukset: hyvin perustellut farmakokineettiset/farmakodynaamiset kliiniset tutkimukset, jos niistä todennäköisesti saadaan merkityksellisiä tietoja, joiden avulla vältetään kliinisen tehokkuutta koskevan tutkimuksen tarve ja siten vähennetään niiden lasten määrää, jotka on otettava mukaan laajempaan tutkimukseen.

Tutkimuksia voidaan pitää merkittävänä, jos ne normaalisti kattavat kaikki ne lapsiväestön alaryhmät, joihin kyseinen tila vaikuttaa ja joista riittäviä tietoja ei ole saatavissa, ellei ole myönnetty poikkeuslupaa. Yhdessäkin lapsiväestön alaryhmässä suoritettuja tutkimuksia voidaan kuitenkin tapauskohtaisesti pitää merkittävänä, jos ne ovat riittävän laaja-alaisia, jos ne ovat tärkeältä osaltaan vaikuttamassa lasten hoitoon tai jos ne suoritetaan sellaisessa lapsiväestön alaryhmässä, jonka tutkimista pidetään erityisen vaikeana, esimerkiksi vastasyntyneillä. Jos yhdestä tai useammasta lapsiväestön alaryhmästä on jo saatavilla riittävästi tietoja, päällekkäisiä tutkimuksia on vältettävä, joten tarpeettomia tutkimuksia ei pidetä merkittävänä.

<sup>(1)</sup> Tammikuun 26 päivänä 2007.