

II

(Paziņojumi)

EIROPAS SAVIENĪBAS IESTĀŽU UN STRUKTŪRU SNIEGTI PAZIŅOJUMI

KOMISIJA

Komisijas paziņojums — Pamatnostādnes par pediatrijas pētījumu plāna apstiprināšanas vai grozīšanas pieteikumu un atbrīvojumu vai termiņa atlikšanas lūgumu formu un saturu, kā arī par atbilstības pārbaudes darbību un būtisku pētījumu atbilstības novērtēšanas kritērijiem

(2008/C 243/01)

1. IEVADS

Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamām zālēm un par grozījumiem Regulā (EEK) Nr. 1768/92, Direktīvā 2001/20/EK, Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004 ⁽¹⁾ (turpmāk "pediatrijas regula") ir stājies spēkā 2007. gada 26. janvārī. Pediatrijas regulas mērķis ir veicināt bērnu mērķgrupai paredzēto zāļu izstrādi un pieejamību, nodrošināt, lai bērnu mērķgrupas ārstēšanā izmantotās zāles tiktu pakļautas augstas kvalitātes pētījumiem un attiecīgi apstiprinātas lietošanai bērnu mērķgrupā, kā arī uzlabot pieejamo informāciju par zāļu lietošanu dažādās bērnu mērķgrupās. Šie mērķi būtu jāsasniedz, nepakļaujot bērnu mērķgrupu nevajadzīgiem klīniskiem pētījumiem un neatliekot citām vecuma grupām paredzēto zāļu apstiprinājumu.

Lai sasniegtu šos mērķus, pediatrijas regulā ir noteikta virkne prasību, kas farmācijas nozarei jāievēro, izstrādājot zāles, un paredzēta atlīdzība, ja farmācijas nozare pilnīgi ievēro prasības par pētījumiem bērnu mērķgrupā. Ar pediatrijas regulu izveido jauna veida tirdzniecības atļauju, proti, zāļu tirdzniecības atļauju lietošanai pediatrijā (PUMA), lai veicinātu bērniem paredzētu nepatentētu zāļu izstrādi. Ar pediatrijas regulu izveido arī sistēmu pediatrijas regulas darbības pārvaldībai, tostarp Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūras (turpmāk "Aģentūra") Pediatrijas komiteju.

Saskaņā ar pediatrijas regulas 10. pantu šajās pamatnostādnēs ir sniegti sīki izstrādāti noteikumi attiecībā uz formu un saturu, kas jāievēro pediatrijas pētījumu plāna apstiprināšanas vai

grozīšanas pieteikumos un atbrīvojumu vai termiņa atlikšanas lūgumos. Pamatnostādnēs ir izklāstīti arī noteikumi attiecībā uz pediatrijas regulas 23. pantā un 28. panta 3. punktā minēto atbilstības pārbaudes darbību ⁽²⁾. Visbeidzot saskaņā ar pediatrijas regulas 45. panta 4. punktu pamatnostādnēs ir noteikti kritēriji tādu pētījumu atbilstības novērtēšanai, kas sākti pirms pediatrijas regulas spēkā stāšanās un pabeigti pēc pediatrijas regulas spēkā stāšanās ⁽³⁾.

Ar šīm pamatnostādnēm saistītās definīcijas ir Direktīvā 2001/83/EK, Direktīvā 2001/20/EK, Regulā (EK) Nr. 141/2000, kā arī pediatrijas regulā. Turklāt šajās pamatnostādnēs ir izmantoti šādi termini un definīcijas:

- a) **Stāvoklis:** jebkura novirze no normālās ķermeņa uzbūves vai funkcijām, kura izpaužas kā raksturīgu pazīmju un simptomu kopums (parasti zināma slimība vai sindroms).
- b) **Pediatrijas pētījumu plāna indikācija:** saskaņā ar pediatrijas pētījumu plānu piedāvātā indikācija(-as) bērnu mērķgrupā pediatrijas pētījumu plāna iesniegšanas laikā. Jānorāda, vai zāles paredzētas stāvokļa diagnostikai, profilaksei vai ārstēšanai.

⁽²⁾ Pediatrijas regulas 10. pantā ir noteikts: "Apspriežoties ar dalībvalstīm, Aģentūru un citām ieinteresētajām personām, Komisija sastāda sīki izstrādātus noteikumus attiecībā uz formu un saturu, kas jāievēro pediatrijas pētījumu plāna apstiprināšanas vai grozīšanas pieteikumos un atbrīvojuma vai termiņa atlikšanas lūgumos, lai tie tiktu uzskatīti par derīgiem, kā arī attiecībā uz 23. pantā un 28. panta 3. punktā minētās atbilstības pārbaudes darbību".

⁽³⁾ Pediatrijas regulas 45. panta 4. punktā ir noteikts: "Apspriežoties ar Aģentūru, Komisija 3. punkta piemērošanas nolūkā izstrādā pamatnostādnes, lai noteiktu kritērijus, pēc kuriem novērtēt pētījumu atbilstību".

⁽¹⁾ OVL 378, 27.12.2006., 1. lpp.

- c) **Piedāvātā terapeitiskā indikācija:** pediatrijas pētījumu plānā piedāvātā terapeitiskā indikācija pieaugušo un/vai bērnu mērķgrupā pediatrijas pētījumu plāna iesniegšanas laikā.
- d) **Atļautā terapeitiskā indikācija:** tirdzniecības atļaujā iekļautā terapeitiskā indikācija pieaugušo un/vai bērnu mērķgrupā. Tā ir kopā ar tirdzniecības atļaujas pieteikumu iesniegto kvalitātes, drošuma un iedarbīguma datu novērtējuma rezultāts.
- e) **Pasākumi:** pie pasākumiem, kas minēti pediatrijas regulas 15. panta 2. punktā, pieder pētījumi, izmēģinājumi, dati un farmaceutiskā izstrāde, ko piedāvā, lai iegūtu jaunu zinātnisku informāciju, ar mērķi nodrošināt, ka vajadzīgie dati tiek iegūti, nosakot apstākļus, kādos zāles var atļaut izmantot bērnu mērķgrupas ārstēšanā, ieskaitot pacientu vecumam atbilstošu zāļu formulu izstrādi visās bērnu mērķgrupas apakšgrupās, kur novēro attiecīgo stāvokli, kā norādīts pediatrijas pētījumu plānā.

2. 1. IEDAĻA. PEDIATRIJAS PĒTĪJUMU PLĀNA APSTIPRINĀŠANAS VAI GROZĪŠANAS PIETEIKUMU UN ATBRĪVOJUMU UN TERMIŅA ATLIKŠANAS LŪGUMU FORMA UN SATURS

2.1. Vispārīgie principi un forma

Ir atzīts, ka ar pediatrijas pētījumu plāna apstiprināšanas vai grozīšanas pieteikumiem un atbrīvojumu un termiņa atlikšanas lūgumiem saistītās pieejamās informācijas apjoms ievērojami atšķirsies atkarībā no tā, vai zāles atrodas klīniskās izstrādes sākumstadijā vai arī tām jau ir tirdzniecības atļauja un notiek ar jauniem vai plašākiem lietošanas veidiem saistīti pētījumi. Tā kā, piesakot pediatrijas pētījumu plānus, atbrīvojumus un termiņa atlikšanu, neatkarīgi no zāļu izstrādes stadijas ir jāizmanto vienas formas pieteikums, dažās pieteikuma iedaļās ne vienmēr būs iespējams sniegt visaptverošu informāciju. Šādos gadījumos attiecīgajā iedaļā jānorāda, ka dati vai informācija nav sniegta. Tomēr pieteikumā būtu jāiekļauj visa informācija, kas ir saistīta ar pediatrijas pētījumu plāna, kā arī termiņa atlikšanas vai atbrīvojuma lūguma novērtējumu, ja vien šāda informācija ir pieejama, neatkarīgi no tā, vai tā attiecīgajām zālēm ir labvēlīga vai nelabvēlīga. Tas nozīmē, ka jānorāda arī sīka informācija par nepabeigtiem vai pārtrauktiem farmakoloģiskiem un toksikoloģiskiem testiem vai klīniskiem pētījumiem vai izmēģinājumiem, kas ir saistīti ar attiecīgajām zālēm, un/vai pabeigtiem izmēģinājumiem, kuri attiecas uz indikācijām, ko pieteikums neietver.

Neatkarīgi no tā, vai lūgums attiecas uz pediatrijas pētījumu plāna apstiprināšanu, termiņa atlikšanu vai atbrīvojumu, vai arī tas ir apvienots lūgums, vienmēr jāizmanto vienas formas pieteikums. Atbilstoši dažādajiem lūgumu veidiem pieteikumā ir vairākas daļas:

- A daļa. Administratīvā informācija un informācija par zālēm
- B daļa. Zāļu kopējā izstrāde, ieskaitot informāciju par stāvokļiem
- C daļa. Pieteikumi par atbrīvojumiem konkrētām zālēm
- D daļa. Pediatrijas pētījumu plāns
- E daļa. Pieteikumi par termiņa atlikšanu

— F daļa. Pielikumi

Tā kā tiek izmantots vienas formas pieteikums, dažas pieteikuma iedaļas uz konkrētiem pieteikumu veidiem neattieksies.

Saskaņā ar pediatrijas regulas 7. panta 2. punkta prasībām vienam pieteikumam par atbrīvojumu vai pediatrijas pētījumu plānu (ar termiņa atlikšanu vai bez tās) ir jāaptver visas bērnu mērķgrupas apakšgrupas. Pieteikumiem, kas attiecas uz zālēm, kuras ietilpst pediatrijas regulas 8. panta darbības jomā, jāaptver jau pastāvošās un jaunās indikācijas, farmaceutiskās formas un ievadīšanas veidi. Šādos gadījumos pieteikumā jāiekļauj viens visaptverošs pediatrijas pētījumu plāns. Arī gadījumos, kad ir paredzēts vienlaikus veikt ar vairākām indikācijām saistītu izstrādi, pieteikumā jāiekļauj tikai viens visaptverošs pediatrijas pētījumu plāns.

Bērnu mērķgrupa pediatrijas regulas 2. pantā ir definēta kā "iedzīvotāju daļa no dzimšanas līdz 18 gadiem". Ar to jāsaprot iedzīvotāji līdz 18 gadiem, kas vēl nav sasnieguši 18 gadu vecumu. Bērnu mērķgrupa aptver vairākas apakšgrupas, kas ir definētas, piemēram, starptautiskās pamatnostādņēs⁽¹⁾: priekšlaikus un laikus dzimuši 0 līdz 27 dienas veci jaundzimušie, 1 līdz 23 mēnešus veci zīdaiņi, 2 līdz 11 gadus veci bērni un 12 līdz 18 gadus veci pusaudži. Gadījumos, kad par piemērotāku tiek uzskatīta citāda apakšgrupu iedalījuma izmantošana, tā var būt pieņemama, bet apakšgrupu izvēle jāizskaidro un jāpamato.

Izstrādājot pediatrijas pētījumu plānus, lai iegūtu tirdzniecības atļaujas pediatrijā lietojamām zālēm, plānu izstrādātājiem būtu jāapsver, vai zāles varētu būt terapeitiski vajadzīgas katrā bērnu mērķgrupas apakšgrupā.

Lai atvieglotu pieteikumu praktisko iesniegšanu, Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūra (EMA), ievērojot šo pamatnostādņu struktūru, ir izvietojusi veidlapas tiešsaistē (<http://www.emea.europa.eu/htmls/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. A daļa. Administratīvā informācija un informācija par zālēm

Ir atzīts, ka zāļu izstrādes sākumstadijā varbūt nebūs iespējams sniegt izsmelto atbildes uz visiem pieteikuma A daļas iedaļu jautājumiem. Tomēr ir jāaizpilda visas A daļas iedaļas un gadījumos, kad informācija nav pieejama, tas jānorāda.

2.2.1. A.1. Pieteikuma iesniedzēja vārds un uzvārds vai uzņēmuma nosaukums un adrese un kontaktpersona

Jānorāda pediatrijas pētījumu plāna, atbrīvojuma vai termiņa atlikšanas pieteikuma iesniedzēja vārds un uzvārds vai nosaukums un adrese. Pieteikuma iesniedzējs var būt jebkura Eiropas Ekonomikas zonā reģistrēta juridiska vai fiziska persona vai uzņēmums. Jānorāda arī persona, kas procedūras laikā un pēc Aģentūras lēmuma pieņemšanas ir pilnvarota sazināties ar Aģentūru pieteikuma iesniedzēja vārdā, ja šī persona nav pats pieteikuma iesniedzējs.

⁽¹⁾ ICH pamatnostādnes E11 atrodamas tīmekļa vietnē www.ich.org.

Ņemot vērā, ka Aģentūras lēmumi būs atklāti pieejami, pieteikuma iesniedzējiem būtu vēlams norādīt kontaktpunktu (tālruni/faksa numuru/e-pasta adresi), kur ieinteresētās personas var vērsties ar jautājumiem un ko Aģentūra publiskos kopā ar lēmumu.

Jānorāda, vai pieteikuma iesniedzējs ir uzskatāms par mikrouzņēmumu, mazo vai vidējo uzņēmumu saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 2049/2005 ⁽¹⁾.

2.2.2. A.2. Aktīvās vielas nosaukums

Jānorāda aktīvās vielas ieteicamais starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN) un attiecīgos gadījumos tās sāļu vai hidrātu formas nosaukums. Ja "ieteicamais" SNN vēl nav pieejams, jānorāda "piedāvātais" SNN. Ja SNN nav, jāizmanto Eiropas Farmakopējā atrodamais nosaukums, bet, ja viela nav iekļauta Eiropas Farmakopējā, jāizmanto tās parastais vispārpieņemtais nosaukums. Ja vispārpieņemta nosaukuma nav, jānorāda precīzs vielas zinātniskais apzīmējums. Ja vielai nav precīza zinātniska apzīmējuma, tā jāapraksta, norādot, kā un no kādām izejvielām tā iegūta, pēc vajadzības papildinot šo informāciju ar būtisku sīkāku izklāstu. Kā aktīvās vielas vienīgo identifikatoru nevar izmantot uzņēmuma vai laboratorijas kodu.

Ņemot vērā pieteikumu iesniegšanas termiņus, varētu būt pieļaujama tikai provizorisks aktīvās vielas nosaukumu norādīšana. Šādā situācijā un gadījumā, kad pieteikumu iesniedz atkārtoti (piemēram, pediatrijas pētījumu plāna grozījumu gadījumā), pieteikumā būtu ieteicams atzīmēt aktīvās vielas visas secīgās nosaukuma pārmaiņas.

2.2.3. A.3. Zāļu veids

Jānorāda, uz kādu zāļu veidu pieteikums attiecas (piemēram, uz ķīmiskām vielām, bioloģiskām zālēm, vakcīnām, gēnu terapijas zālēm, somatisko šūnu terapijas zālēm utt.). Turklāt, ja iespējams, jānorāda farmakoloģiskais mērķis un darbības mehānisms. Ja zāles ir iekļautas farmakoloģiski terapeitiskā grupā un tām ir piešķirts anatomiski terapeitiski ķīmiskās (ATC) klasifikācijas kods, jānorāda arī šī informācija. Saistībā ar zālēm, kas Kopienā vēl nav apstiprinātas, kā arī gadījumos, kad tiek piedāvāts izstrādāt jaunas indikācijas apstiprinātām zālēm, jānorāda pieaugušo vai bērnu stāvoklis(-li), ko pieteikuma iesniegšanas laikā ar šīm zālēm ir paredzēts diagnosticēt, novērst vai ārstēt, saskaņā ar apstiprinātu klasifikācijas sistēmu, piemēram, Pasaules Veselības organizācijas Starptautisko slimību klasifikatoru (SSK-10).

2.2.4. A.4. Informācija par zālēm

Konkrēti sniedzamā informācija būs atkarīga no tā, vai pieteikums attiecas uz:

- 1) pediatrijas regulas 7. pantu, tātad zālēm, kas vēl nav apstiprinātas Kopienā (EEZ);

⁽¹⁾ OVL 329, 16.12.2005., 4. lpp.

- 2) pediatrijas regulas 8. pantu, tātad zālēm, kas ir apstiprinātas Kopienā (EEZ) un ko aizsargā papildu aizsardzības sertifikāts vai patents, kas dod tiesības saņemt papildu aizsardzības sertifikātu;

- 3) pediatrijas regulas 30. pantu, tātad zālēm, ko izstrādā, lai iegūtu tirdzniecības atļauju lietošanai pediatrijā.

Attiecībā uz zālēm, uz kurām attieksies pediatrijas regulas 7. vai 8. pants, jāsniedz informācija par visām dažādajām formulām, kas tiek izstrādātas, neatkarīgi no turpmākās lietošanas bērnu mērķgrupā. Turklāt, iesniedzot pieteikumus par zālēm, uz kurām attieksies 8. pants, A.6 iedaļā jāsniedz informācija par atļauto stiprumu(-iem), farmaceutisko formu(-ām) un ievadīšanas veidu(-iem). Attiecībā uz zālēm, ko izstrādā, lai iegūtu tirdzniecības atļauju lietošanai pediatrijā, jāsniedz informācija par piedāvāto atļauto stiprumu(-iem), farmaceutisko formu(-ām) un ievadīšanas veidu(-iem).

2.2.5. A.5. Informācija par reglamentējošām normām attiecībā uz klīniskiem pētījumiem, kas saistīti ar attiecīgo stāvokli un izstrādi bērnu mērķgrupā

Šajā iedaļā tabulas veidā jāsniedz informācija par reglamentējošām normām attiecībā uz klīniskiem pētījumiem, kas saistīti ar attiecīgo stāvokli un zāļu izstrādi bērnu mērķgrupā. Attiecībā uz EEZ veiktiem klīniskiem pētījumiem jāsniedz tabula par klīniskiem pētījumiem, kas saistīti ar attiecīgo stāvokli bērnu mērķgrupā, kā arī pieaugušo mērķgrupā, ja šie pētījumi ir būtiski zāļu izstrādei bērnu mērķgrupā. Attiecībā uz ārpus EEZ veiktiem klīniskiem pētījumiem jāsniedz vienīgi tabula par klīniskiem pētījumiem, kas veikti bērnu mērķgrupā un ir būtiski attiecīgā stāvokļa kontekstā.

Neatkarīgi no tā, vai pētījumi veikti EEZ vai ārpus EEZ, par katru klīnisko pētījumu jāsniedz arī informācija, vai pētījums veikts, ievērojot labu klīnisko praksi (GCP).

2.2.6. A.6. Zāļu tirdzniecības atļaujas statuss

Šajā iedaļā tabulas veidā jāsniedz informācija par zāļu tirdzniecības atļaujas statusu.

Attiecībā uz zālēm, kas vēl nav apstiprinātas un uz kurām vēlāk attieksies pediatrijas regulas 7. panta prasības, jānorāda zāļu tirdzniecības atļaujas statuss ārpus EEZ.

Attiecībā uz tirgū laistām zālēm, ko aizsargā papildu aizsardzības sertifikāts vai patents, kas dod tiesības saņemt papildu aizsardzības sertifikātu, un uz kurām vēlāk attieksies pediatrijas regulas 8. pants, jānorāda zāļu tirdzniecības atļaujas statuss EEZ, bet attiecībā uz atļaujas statusu ārpus EEZ jāsniedz vienīgi informācija par atļaujām, kas attiecas uz bērnu mērķgrupu.

Attiecībā uz zālēm, ko izstrādā, lai iegūtu tirdzniecības atļauju lietošanai pediatrijā, jāsniedz informācija par EEZ apstiprinātām zālēm, kuras satur to pašu aktīvo vielu.

Jāsniedz sīka informācija par ikvienu reglamentējošu darbību, kuras mērķis ir ierobežot zāļu lietošanu ārpus EEZ drošuma apsvērumu dēļ. Pie šādām darbībām pieder zāļu izņemšana no tirgus, indikāciju ierobežojumi vai jaunas zāļu kontrindikācijas.

2.2.7. A.7. Reglamentējošo iestāžu ieteikumi, kas attiecas uz izstrādēm bērnu mērķgrupā

Pediatrijas komiteja jāinformē par ikvienu kompetento iestāžu, tajā skaitā trešo valstu kompetento iestāžu, lēmumu, atzinumu vai ieteikumu (tostarp zinātnisku ieteikumu), kas attiecas uz zāļu izstrādi bērnu mērķgrupā. Šeit ietilpst arī visi reglamentējošo iestāžu rakstiskie lūgumi sniegt ar pediatrijas jautājumiem saistītu informāciju. Pieteikuma A daļas A.10 iedaļā jāpievieno visu svarīgo dokumentu kopijas.

2.2.8. A.8. Reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statuss EEZ

Jāsniedz skaidra informācija par to, vai zālēm ar Eiropas Komisijas lēmumu ir piešķirts reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statuss. Ja zālēm ir piešķirts reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statuss, jānorāda numurs Kopienas zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai reģistrā. Ja ir iesniegts pieteikums par retu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statusa piešķiršanu, tas jānorāda, tāpat jānorāda vēl neizskatīto pieteikumu EMEA retu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statusa piešķiršanas procedūras numurs.

2.2.9. A.9. Plānotā tirdzniecības atļaujas/papildu attiecināšanas/izmaiņu pieteikuma iesniegšana

Attiecīgi jānorāda plānotā tirdzniecības atļaujas vai izmaiņu pieteikuma iesniegšanas datums, atzīmējot, vai pieteikumu paredzēts iesniegt, izmantojot centralizēto vai savstarpējas atzīšanas/decentralizēto procedūru. Saistībā ar zālēm, kas vēl nav apstiprinātas un uz kurām vēlāk attieksies pediatrijas regulas 7. panta prasības, jānorāda farmakokinētikas pētījumu pabeigšanas datums pieaugušo mērķgrupā.

2.2.10. A.10. Pievienojamie dokumenti

Pieteikumam šajā iedaļā jāpievieno šādi dokumenti, ja tie ir pieejami:

- pilnvara personai, kas pilnvarota rīkoties pieteikuma iesniedzēja vārdā;
- EMEA Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (CHMP) zinātnisko ieteikumu kopijas;
- EEZ valsts kompetento iestāžu zinātnisko ieteikumu kopijas;

— ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (FDA) rakstisko lūgumu un/vai ar pediatrijas informāciju saistītas ārpus EEZ esošas regulējošas aģentūras ieteikumu/atzinumu/lēmumu kopijas;

— Komisijas lēmumi (kopijas) par reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statusa piešķiršanu;

— EMEA iepriekšējie lēmumi (kopijas) par pediatrijas pētījumu plāniem vai Pediatrijas komitejas negatīvie atzinumi (kopijas) par pediatrijas pētījumu plāniem,

— EEZ nesen piešķirta reprezentatīva zāļu raksturojuma kopsavilkuma kopija.

2.2.11. A.11. EMEA lēmuma tulkojumu tabula

Ja ir prasība, iesniegt EMEA lēmumu kādā no oficiālajām ES valodām, kas nav angļu valoda, šajā iedaļā attiecīgajā valodā jānorāda aktīvās vielas nosaukums, stāvoklis, zāļu farmaceutiskā forma un ievadīšanas veids.

2.3. B daļa. Zāļu kopējā izstrāde, ieskaitot informāciju par stāvokļiem

Ja zāles izstrādā lietošanas veidiem, uz kuriem attieksies pediatrijas regulas 7. un 8. panta prasības, B daļā attiecībā uz katru indikāciju un katru bērnu mērķgrupas apakšgrupu jānorāda, kā tiks izpildītas 7. un 8. panta prasības. Šajā daļā jāsniedz arī sīka informācija par slimībām/stāvokļiem bērnu mērķgrupā, tostarp norādot līdzības pieaugušo un bērnu mērķgrupā un dažādās bērnu mērķgrupas apakšgrupās, izplatību, sastopamības biežumu, diagnostikas un ārstēšanas metodes un alternatīvas ārstēšanas metodes.

Ja zāles izstrādā tikai lietošanai bērnu mērķgrupā, visa B daļā prasītā informācija, iespējams, nebūs pieejama, un tas skaidri jānorāda.

2.3.1. B.1. Slimību/stāvokļu līdzības un atšķirības dažādās mērķgrupās

Pieteikumā jānorāda, vai slimības un stāvokļi, uz kurām jau attiecas apstiprinātas indikācijas, kā arī slimības un stāvokļi, saistībā ar kurām notiek jauna izstrāde (t. i., jaunu zāļu izstrāde vai jaunu indikāciju izstrāde apstiprinātām zālēm), ir sastopamas bērnu mērķgrupā. Jāsniedz slimību un stāvokļu apraksts, kas ļautu spriest par iespējamām līdzībām un atšķirībām:

— pieaugušo un bērnu mērķgrupā;

— dažādās bērnu mērķgrupas apakšgrupās.

Lielākā uzmanība jāpievērš slimības smaguma pakāpei, etioloģijai, epidemioloģijai, klīniskajam izpausmēm un prognozei, kā arī patoloģiskajai fizioloģijai bērnu mērķgrupā. Šeit var izmantot informāciju, kas publicētās rokasgrāmatās vai mācību grāmatās.

Jāsniedz informācija par agrīnāko vecumu, kad slimības/stāvokļi ir novēroti, vai par pacientu vecuma diapazonu, kā arī, ja iespējams, informācija par saslimstību un/vai izplatību Kopienā, jo īpaši, ja pieteikuma iesniedzējs vēlas lūgt ar konkrētām zālēm saistītu atbrīvojumu, kas attiecas uz konkrētām bērnu mērķgrupas apakšgrupām. Šeit var izmantot publicētās rokasgrāmatās atrodamu informāciju, ja šādas rokasgrāmatas ir pieejamas.

Jāsniedz īss zāļu farmakoloģisko īpašību un darbības mehānisma apraksts. Jāapraksta visas paredzamās zāļu drošuma un iedarbīguma rādītāju atšķirības un līdzības (zināmās vai paredzamās), pievēršot lielāko uzmanību salīdzinājumam:

— pieaugušo un bērnu mērķgrupā;

— dažādās bērnu mērķgrupas apakšgrupās.

2.3.2. B.2. Pašreizējās diagnostikas, profilakses un ārstēšanas metodes bērnu mērķgrupā

Atsaucoties uz zinātniskām un medicīniskām publikācijām vai citu atbilstošu informāciju, pieteikumā jāsniedz informācija par apstiprināto slimību un stāvokli, kā arī par slimību un stāvokli, saistībā ar kuru notiek jauna izstrāde (t. i., jaunu zāļu izstrāde vai jaunu indikāciju izstrāde apstiprinātām zālēm), Kopienā pieejamajām diagnostikas, profilakses un ārstēšanas metodēm. Jānorāda neapstiprinātas ārstēšanas metodes, ja tās atbilst aprūpes normām, piemēram, ja tās minētas starptautiski atzītās ārstēšanas vadlīnijās. Lai informācija būtu vieglāk uztverama, tā jāsniedz tabulas veidā.

Attiecībā uz apstiprinātām zālēm gadījumos, kad ir pieejama attiecīga informācija, apzināto ārstniecības līdzekļu sarakstā jānorāda zāles, ko ir apstiprinājušas vismaz vienas dalībvalsts iestādes, un zāles, kas apstiprinātas, ievērojot centralizēto procedūru saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 726/2004. Šo informāciju var sniegt pārskata tabulas veidā. Lai Pediatrijas komiteja varētu gūt vispusīgu priekšstatu par pastāvošajām attiecīgā stāvokļa diagnostikas, profilakses un ārstēšanas metodēm, pēc iespējas jācenšas norādīt arī citas šīs slimības vai šā stāvokļa diagnostikas, profilakses un ārstēšanas metodes, tādas kā ķirurģiska iejaukšanās, radioloģijas metodes, diēta un fizioterapeitiski līdzekļi, ko izmanto Kopienā. Šajā kontekstā jānorāda medicīnas ierīču pieņemtie nosaukumi un apstiprinātie izmantošanas veidi. Sarakstā jāiekļauj visas medicīnas ierīces, kas ietilpst Direktīvas 93/42/EEK darbības jomā un ir laistas tirgū saskaņā ar šo direktīvu, kā arī aktīvas implantējamas medicīnas ierīces, kas ietilpst Direktīvas 90/385/EEK darbības jomā un ir laistas tirgū vai nodotas ekspluatācijā saskaņā ar šo direktīvu.

Ja attiecīgā stāvokļa diagnostikas, profilakses un ārstēšanas metodes ir iekļautas terapeitisko vajadzību sarakstā, ko izveido saskaņā ar pediatrijas regulas 4.3. pantu, tas jānorāda.

2.3.3. B.3. Nozīmīgs terapeitisks labums un/vai terapijas vajadzību apmierināšana

Saskaņā ar pediatrijas regulas 6. panta 2. punktu ⁽¹⁾, 11. panta 1. punkta c) apakšpunktu ⁽²⁾ un 17. panta 1. punktu ⁽³⁾ Pediatrijas komiteja novērtēs, vai ir sagaidāms, ka zāļu lietošana apstiprinātu zāļu veidā vai izmantošana klīniskos pētījumos bērnu mērķgrupā dos nozīmīgu terapeitisko labumu bērnu mērķgrupai un/vai apmierinās šīs grupas terapijas vajadzības, un šis novērtējums būs izšķirīgs, pieņemot atzinumu par pediatrijas pētījumu plānu un lemjot par atbrīvojumu piešķiršanu.

Lai Pediatrijas komiteja varētu veikt novērtējumu, pieteikumā jāiekļauj pieteikumā minēto zāļu salīdzinājums ar pašreizējām metodēm, ko izmanto to slimību/stāvokļu diagnostikā, profilaksē un ārstēšanā, uz kurām attiecas paredzētās indikācijas bērnu mērķgrupā, kā minēts B.2 iedaļā.

Apsverot, vai ir paredzams nozīmīgs terapeitisks labums, Pediatrijas komiteja ņems vērā ārstējamā (diagnosticējamā vai novēršamā) stāvokļa pazīmes un datus, kas pieejami par attiecīgajām zālēm.

Ievērojot iepriekš teikto, par nozīmīgu terapeitisko labumu varētu runāt šādos gadījumos:

- situācijā, kad tirgū nav pieejamas apstiprinātas pediatrijā lietojamās zāles, ir loģiski sagaidāms, ka tirgū laista vai jauns bērnu slimību ārstniecības līdzeklis būs drošs un iedarbīgs;
- sagaidāms, ka zāles bērnu mērķgrupā būs iedarbīgākas salīdzinājumā ar pašreizējām aprūpes normām, kas jāievēro attiecīgā stāvokļa diagnostikā, profilaksē un ārstēšanā;
- sagaidāms, ka zāles bērnu mērķgrupā būs drošākas un maznāšies nevēlamās blaknes un zāļu lietošanas kļūdas salīdzinājumā ar pašreizējām aprūpes normām, kas jāievēro attiecīgā stāvokļa diagnostikā, profilaksē un ārstēšanā;
- uzlabots ārstēšanas plāns vai ievadīšanas veids (devu skaits dienā, orāla, nevis intravenoza ievadīšana, isāks ārstēšanas ilgums), kas palīdz uzlabot zāļu drošumu, iedarbīgumu un lietošanas režīmu;
- jauna, klīniski būtiska pacientu vecumam piemērota zāļu formula;

⁽¹⁾ Pediatrijas regulas 6. panta 2. punktā ir noteikts, ka "izpildot savus uzdevumus, Pediatrijas komiteja apsver, vai sagaidāms, ka piedāvātais pētījums dos nozīmīgu terapeitisko labumu bērnu mērķgrupai, un/vai tas apmierinās vai neapmierinās šīs grupas terapijas vajadzības".

⁽²⁾ Regulas 11. panta 1. punkta c) apakšpunktā ir noteikts, ka atbrīvojumu piešķir, ja "specifiskās zāles nedod nozīmīgu terapeitisko labumu salīdzinājumā ar esošajiem pediatrijas pacientu ārstniecības līdzekļiem".

⁽³⁾ Regulas 17. panta 1. punktā ir noteikts, ka saistībā ar pediatrijas pētījumu plānu tiek pieņemts atzinums par to, vai "... gaidāmais terapeitiskais ieguvums attaisno piedāvāto izpēti".

- f) pieejamas klīniski būtiskas un jaunas terapeitiskās zināšanas par zāļu lietošanu bērnu mērķgrupā, kuras palīdz uzlabot zāļu iedarbīgumu vai drošumu bērnu mērķgrupā;
- g) atšķirīgs darbības mehānisms, kas var nākt par labu bērnu mērķgrupai(-ām), jo palīdz uzlabot zāļu iedarbīgumu vai drošumu;
- h) pastāvošās ārstēšanas metodes nav pietiekamas, tādēļ vajag alternatīvas metodes, kas nodrošina labāku sagaidāmā labuma un riska samēru;
- i) sagaidāma bērnu dzīves kvalitātes uzlabošanās.

Ņemot vērā, ka zāļu izstrādes sākumstadijā zāļu lietošanas pieredze bērnu mērķgrupā, iespējams, nebūs uzkrāta vai būs ļoti ierobežota, nozīmīga terapeitiskā labuma novērtēšanā var izmantot arī pienācīgi pamatotus un ticamus pieņēmumus. Lai Pediatrijas komiteja varētu veikt novērtējumu, pietiekumā ar loģiskiem argumentiem un, atsaucoties uz atbilstošām publikācijām, jāsniedz šo pieņēmumu analīze. Ja sagaidāmo būtisko terapeitisko labumu zāļu izstrādes sākumstadijā nebūs iespējams pamatot, Pediatrijas komiteja attiecīgi apsvērs atbrīvojuma piešķiršanas vai termiņa atlikšanas iespēju.

Ja terapijas vajadzība ir iekļauta terapijas vajadzību sarakstā, ko Pediatrijas komiteja izveido saskaņā ar pediatrijas regulas 43. pantu (¹), tas jānorāda pieteikumā. Ja pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka piedāvātā pediatrijā lietojamo zāļu izstrāde apmierinās kādu terapijas vajadzību, bet šī vajadzība vēl nav iekļauta Pediatrijas komitejas izveidotajā sarakstā, jāsniedz pietiekams šā pieņēmuma skaidrojums.

2.4. C daļa. Pieteikumi par atbrīvojiem konkrētām zālēm

Atbrīvojumu var piešķirt attiecībā uz vienu vai vairākām specifiskām bērnu mērķgrupas apakšgrupām vai uz vienu vai vairākām specifiskām terapeitiskajām indikācijām, vai uz abām kopā (pediatrijas regulas 11. panta 2. punkts). Lūgumos par atbrīvojiem konkrētām zālēm skaidri jādefinē atbrīvojumu darbības joma, norādot uz kādām bērnu mērķgrupas apakšgrupām un indikācijām tie attiecas.

Ņemot vērā, ka vēlāk atbrīvojumus var izmantot, lai pilnīgi vai daļēji izpildītu pediatrijas regulas 8. panta otrās daļas prasības, jānorāda zāļu ievadīšanas veids un farmaceutiskā forma.

2.4.1. C.1. Atbrīvojumi attiecībā uz zāļu grupām

Lai izpildītu pediatrijas regulas 7. un 8. panta prasības, atbrīvojumu konkrētām zālēm, iespējams, nevajadzēs, ja attiecīgo terapeitisko indikāciju un bērnu mērķgrupas apakšgrupu jau ietver

(¹) Pediatrijas regulas 43. pantā ir noteikts, ka EMEA sarakstu publicē vēlākais līdz 2010. gada 26. janvārim.

zāļu grupai piešķirts atbrīvojums (²). Ja zāļu grupai piešķirts atbrīvojums daļēji ietver pediatrijas regulas 7. un 8. panta prasības, bet prasību izpildes nodrošināšanai vajag atbrīvojumu konkrētām zālēm, norādot konkrētām zālēm piešķiramā atbrīvojuma darbības jomu, jāatsaucas uz zāļu grupai piešķirto atbrīvojumu.

Uzņēmumiem būtu ieteicams informēt Pediatrijas komiteju, ja kļūst pieejama jauna informācija, kas liek domāt, ka zāļu grupai vai konkrētām zālēm piešķirtie atbrīvojumi būtu jāpārskata saskaņā ar pediatrijas regulas 14. panta 2. punktu.

2.4.2. C.2. Pamatojumi atbrīvojumu piešķiršanai konkrētām zālēm

Pamatojumi atbrīvojumu piešķiršanai ir noteikti pediatrijas regulas 11. pantā.

2.4.2.1. C.2.1. Specifiskas zāles vai zāļu grupas, iespējams, būs neefektīvas vai nedrošas bērnu mērķgrupas daļā vai visā grupā

Pediatrijas regulas 11. panta 1. punkta a) apakšpunktā ir noteikts šāds konkrēts atbrīvojumu piešķiršanas pamatojums: "Specifiskas zāles vai zāļu grupas, iespējams, būs neefektīvas vai nedrošas bērnu mērķgrupas daļā vai visā grupā". Ievērojot šo apsvērumu, atbrīvojumu var lūgt, pamatojoties uz pierādījumiem par to, ka zāles uz bērnu mērķgrupu(-ām) neiedarbojas. Attiecībā uz bērnu mērķgrupas dažādajām apakšgrupām pieteikumā jāņem vērā B daļā norādītā slimības/stāvokļa nopietnība un citu metožu pieejamība. Jāiesniedz visi pieejamie pierādījumi (atsaucoties uz B daļā sniegto informāciju), kas liecina, ka zāles neiedarbojas vai nu uz bērnu mērķgrupu kopumā, vai attiecīgi uz atsevišķām tās apakšgrupām. Ja iespējams, pamatojumā jāatsaucas uz rezultātiem, kas iegūti, izmantojot neklīniskus modeļus, pētījumus un izmēģinājumus.

Atbrīvojuma lūguma pamatojums, atsaucoties uz pierādījumiem par to, ka zāles ir nedrošas, var būt dažāds atkarībā no pieredzes, kas uzkrāta par šīm zālēm, jo visi zāļu drošuma aspekti parasti atklājas tikai pēc zāļu laišanas tirgū. Šajā gadījumā atbrīvojuma pamatojumam var izmantot zāļu vai zāļu grupas farmakoloģiskās īpašības, neklīnisku vai klīnisku pētījumu rezultātus vai datus, kas iegūti pēc zāļu laišanas tirgū. Ja pieteikuma iesniedzējam ir informācija vai aizdomas par kādu konkrētu problēmu, kas saistīta ar zāļu drošumu, tas jānorāda.

Tas, ka izstrādes sākumstadijā nav pieejami nekādi dati par zāļu drošumu vai iedarbīgumu bērnu mērķgrupā, netiks pieņemts kā vienīgais atbrīvojuma lūguma pamatojums.

(²) Saskaņā ar pediatrijas regulas 12. pantu un 25. panta 7. punktu lēmumus par zāļu grupām piešķirtiem atbrīvojiem publicē EMEA tīmekļa vietnē.

2.4.2.2. C.2.2. Slimība vai stāvoklis, kuram specifiskās zāles vai zāļu grupa ir paredzēta, sastopamas tikai pieaugušo mērķgrupā

Pediatrijas regulas 11. panta 1. punkta b) apakšpunktā ir noteikts šāds konkrēts atbrīvojumu piešķiršanas pamatojums: "Slimība vai stāvoklis, kuram zāles vai zāļu grupa ir paredzēta, sastopami tikai pieaugušo mērķgrupā". Šajā gadījumā pamatojumam var izmantot detalizētu pamatojumu par slimības izplatību vai saslimstību dažādās mērķgrupās. Ja atbrīvojums attiecas uz visu bērnu mērķgrupu, pamatojumā īpaša uzmanība jāpievērš agrīnākajam vecumam, kad slimība/stāvoklis ir novērots. Ja atbrīvojums attiecas uz konkrētām apakšgrupām, pamatojumā īpaša uzmanība jāpievērš izplatībai vai saslimstībai dažādās bērnu mērķgrupas apakšgrupās, kas aprakstītas B daļā.

2.4.2.3. C.2.3. Specifiskās zāles nedod nozīmīgu terapeitisko labumu salīdzinājumā ar pastāvošajiem pediatrijas pacientu ārstniecības līdzekļiem

Pediatrijas regulas 11. panta 1. punkta c) apakšpunktā ir noteikts šāds konkrēts atbrīvojumu piešķiršanas pamatojums: "Specifiskās zāles nedod nozīmīgu terapeitisko labumu salīdzinājumā ar pastāvošajiem pediatrijas pacientu ārstniecības līdzekļiem". Šajā gadījumā atbrīvojuma pamatojumam var izmantot nozīmīga terapeitiskā labuma trūkumu.

Ja atbrīvojuma lūgumu pamato ar nozīmīga terapeitiskā labuma trūkumu, jo īpaši gadījumos, kad pieteikumus iesniedz pirms ir pieejami klīnisko pētījumu dati, atbrīvojuma pamatojumam varētu izmantot sīku pastāvošo ārstēšanas metožu analīzi, kā arī neklīnisku vai klīnisku pieaugušo datu ekstrapolāciju.

2.5. D daļa. Pediatrijas pētījumu plāni

2.5.1. D.1. Pediatrijā lietojamu zāļu izstrādes kopējā stratēģija

Tā kā B daļa attiecas uz zāļu kopējo izstrādi, ieskaitot ar pieaugušo mērķgrupu saistītu izstrādes darbu, kā arī informāciju par stāvokļiem, D daļā uzmanība jāpievērš konkrēti bērnu mērķgrupai paredzētu zāļu izstrādei.

2.5.1.1. D.1.1. Pediatrijas pētījumu plāna indikācijas

Šajā iedaļā jānorāda saistībā ar pediatrijas pētījumu plānu piedāvātā indikācija(-s) bērnu mērķgrupā, kas aptver attiecīgi dažas vai visas apakšgrupas. Šeit jāprecizē, vai zāles ir paredzētas attiecīgo slimību/stāvokļu diagnostikai, profilaksei vai ārstēšanai.

2.5.1.2. D.1.2. Izvēlēta vecuma grupa(-s)

Pediatrijas pētījumu plānam jāaptver visas bērnu mērķgrupas apakšgrupas, uz kurām neattiecas atbrīvojumi. Pētāmie vecuma diapazoni jāpamato un tie var būt dažādi atkarībā no zāļu farmakoloģiskās darbības, stāvokļa izpausmēm dažādās vecuma grupās un citiem faktoriem. Ja nav citāda pamatojuma, pieteikumā jāievēro ICH/CHMP pamatnostādņēs E11 minētā vecuma grupu klasifikācija. Tomēr šīs vecuma grupas ir plašas un pie tām piederošo bērnu attīstības līmenis var būt atšķirīgs. Bērnu mērķgrupas klasifikācijas pamatā var būt ne vien vecums, bet arī citi mainīgi lielumi, piemēram, grūtniecības ilgums, pubertātes posms(-i) un nieru funkcija.

2.5.1.3. D.1.3. Informācija par kvalitāti, neklīnisku un klīnisku pētījumu dati

Pieteikumā galvenajos vilcienos jāapraksta zāļu izstrāde, ieskaitot pediatrikajai izstrādei būtisku farmaceitisko izstrādi un tās rezultātus, ja šāda informācija ir pieejama. Galvenajos vilcienos jāapraksta arī plānotie pētījumi pieaugušo mērķgrupā. Tas varētu būt kopsavilkums "pētījumu brošūras" veidā. Pilni ziņojumi par veiktajiem neklīniskajiem un klīniskajiem pētījumiem nav jāiesniedz, bet jāuzrāda pēc pieprasījuma. Pieteikumā jāatsaucas uz spēkā esošām zinātniskām pamatnostādņēm/ieteikumiem un jāpamato ar izstrādi saistītās novirzes.

Turklāt pieteikumā jāiekļauj informācijas apskats par attiecīgo zāļu lietošanu bērnu mērķgrupā, atsaucoties uz zinātniskām un medicīniskām publikācijām vai citu būtisku informāciju, piemēram, ziņojumiem par zāļu lietošanu neatbilstoši lietošanas norādījumiem vai nelicencētu lietošanu, nejašu lietošanu, kā arī par zināmu zāļu grupas iedarbību.

2.5.2. D.2. Ar kvalitātes aspektiem saistītā stratēģija

Šajā iedaļā jāaplūko ķīmiskie, farmaceitiskie, bioloģiskie un biofarmaceutiskie aspekti, kas saistīti ar zāļu ievadīšanu bērnu mērķgrupas attiecīgo apakšgrupu pacientiem. Jāņem vērā zāļu farmaceitiskā izstrāde un papildus parastajām farmaceitiskās izstrādes prasībām jāaplūko šādi īpaši svarīgi jautājumi:

- vajadzība pēc specifiskām zāļu formulām vai devu veidiem atbilstoši izvēlētajai vecuma grupai(-ām) un izvēlētais formulas vai devu veida priekšrocības;
- kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs, ja šāda informācija ir pieejama;
- pacientu vecumam atbilstoša devas veida pieejamība/izstrādes termiņš;
- iespējamās ar zāļu formulu saistītās problēmas (piemēram, pildvielu piemērotība bērnu mērķgrupai);
- zāļu ievadīšana bērnu mērķgrupas apakšgrupu pacientiem (piemēram, speciālu ievadīšanas ierīču izmantošana, iespēja samaisīt ar pārtikas produktiem, paredzētās iepakojuma aizvēršanas sistēmas utt.);

— zāļu formulas pieņemamība (ieskaitot patīkamu garšu), t. i., "atbilstība mērķim", kas jāpamato no fizikāli ķīmiskā, bioloģiskā un fizioloģiskā viedokļa. Ja nav iespējams izstrādāt bērnu mērķgrupai piemērotu un pieņemamu formulu zāļu ražošanai rūpnieciskā mērogā, pieteikumā jānorāda, kā tiks atvieglināta zāļu izgatavošana tūlītējai lietošanai pēc individuālām receptēm saskaņā ar pediatrijā lietojamo formulu.

Var gadīties, ka papildu pediatriko indikāciju gadījumā rodas vajadzība pēc jaunas zāļu farmaceitiskās formas vai stipruma, piemēram, drīzāk šķidrums, nekā tabletēm vai tabletēm ar jaunu stipruma devu, jo pastāvošā farmaceitiskā forma vai stiprums var nebūt piemērots lietošanai kādā konkrētās bērnu mērķgrupas daļā vai visā mērķgrupā. Tas nozīmē, ka pediatrijas pētījumu plānā vienmēr jāaplūko pastāvošo farmaceitisko formu/stiprumu piemērotība. Bez ievēribas nedrīkst atstāt etniskās un kultūras atšķirības, kas saistītas ar zāļu ievadīšanu, pieņemamajiem devu veidiem un pildvielām.

2.5.3. D.3. Ar izstrādes neklīniskajiem aspektiem saistītā stratēģija

Šajā iedaļā jāaplūko neklīniskās izstrādes stratēģija, kas jāīsteno papildus klasiskajai neklīniskajai izstrādei vai jau pastāvošiem datiem. Ja dati par zāļu drošumu cilvēkiem un iepriekšējie pētījumi ar dzīvniekiem tiek uzskatīti par nepietiekamiem, lai zāles varētu uzskatīt par pietiekami drošām lietošanai konkrētajā bērnu vecuma grupā, katrā gadījumā atsevišķi jāapsver pētījumi ar pusaugu dzīvniekiem. Ievērojot spēkā esošās zinātniskās pamatnostādnes, jāņem vērā turpmāk aprakstītie aspekti.

— Farmakoloģija:

- vajadzība pēc pierādījumiem, lai pamatotu koncepciju zāļu lietošanai bērnu mērķgrupā, piemēram, izmantojot neklīniskus *in vitro* un/vai *in vivo* modeļus;
- vajadzība pēc farmakodinamikas pētījumiem (piemēram, lai noteiktu kāda farmakodinamikas parametra devas attiecības, ja ir uzticams dzīvnieku modelis, kas ļauj pamatot atbilstošākās sugas izvēli iespējamiem pētījumiem ar pusaugu dzīvniekiem);
- vajadzība pēc farmakoloģiskā drošuma pētījumiem (pētījumi, izmantojot neklīniskus *in vitro* un/vai *in vivo* modeļus, lai pētītu specifisku fizioloģiskās sistēmas funkciju).

— Farmakokinētika:

- vajadzība pēc specifiskiem pētījumiem, lai pamatotu atbilstošākās sugas iespējamiem pētījumiem ar pusaugu dzīvniekiem.

— Toksikoloģija:

- vajadzība pēc specifiskiem toksicitātes, tostarp pusaugu dzīvnieku toksikokinētikas pētījumiem;
- vajadzība pēc specifisku parametru toksicitātes pētījumiem, piemēram, neirotoksicitātes, imūntoksicitātes vai nefrotoksicitātes pētījumiem konkrētā izstrādes posmā;

— vajadzība pēc lokālās panesamības papildu pētījumiem, piemēram, ārīgas lietošanas devu veidu pētījumiem.

2.5.4. D.4. Ar izstrādes klīniskajiem aspektiem saistītā stratēģija

Šajā iedaļā jāaplūko un jāpamato klīniskās pediatrikās izstrādes stratēģija salīdzinājumā ar standarta izstrādi (ieskaitot izstrādi pieaugušo mērķgrupā un salīdzinājumā ar pastāvošajiem datiem).

Šajā iedaļā jāiepazīstina ar vispārējo klīnisko nostāju, izstrādājot zāles pediatrijas pētījumu plāna indikācijām un vecuma apakšgrupai(-ām). Jānorāda būtiski svarīgi pētījumu plāna aspekti un piedāvātās klīniskās izstrādes stiprās puses un ierobežojumi. Jāaplūko parametru piemērotība pacientu vecumam (katra atsevišķā pētījuma faktiskais plāns jāapraksta D.5 iedaļā). Sīki jāapraksta izmantojamā zāļu formula un plāni tiltu izveidei starp dažādām formulām.

Pieteikumā izklāstītajā stratēģijā jāaplūko pieaugušo datu ekstrapolācijas iespēja bērnu mērķgrupā, kā arī gados vecāku pediatrijas pacientu grupu datu ekstrapolācija jaunākās vecuma grupās. Jāizskaidro savstarpējā saistība starp izstrādi pieaugušo un bērnu mērķgrupā (attiecībā uz kopīgiem pētījumiem, datiem un termiņiem).

Pieteikumā jāpamato ārstēšanas plāna, zāļu formulas(-u) un ievadīšanas veida izvēle. Jānorāda, kādus datus vajag pētījumu veikšanai, lai varētu nodrošināt kopīgajā izstrādes plānā paredzēto pētījumu termiņu ievērošanu.

Pieteikumā jāsniedz pamatojums, kas apliecina, ka izmēģinājumu subjekti ir reprezentatīvi tās mērķgrupas pārstāvji, kurā zāles tiks lietotas. Izmēģinājumi pēc iespējas jāveic grupās, kas nav tik neaizsargātas (t. i., pieaugušo, nevis bērnu grupās, gados vecāku, nevis gados jaunāku bērnu grupās). Ja rezultātus nevar ekstrapolēt gados jaunāku bērnu grupās, tas jāpamato.

Atbilstošos gadījumos jāņem vērā turpmāk aprakstītie aspekti.

— Farmakodinamikas pētījumi:

- farmakodinamikas atšķirības pieaugušo un bērnu mērķgrupā (piemēram, receptoru un/vai sistēmu attīstības pakāpes ietekme);
- dažādu mērķgrupu datu ekstrapolācija (no pieaugušo mērķgrupas un/vai gados vecāku pediatrijas pacientu grupām), tajā skaitā atbilstošos gadījumos izmantojot farmakodinamikas modelēšanu;
- vajadzība pēc specifiskiem pētījumiem noteiktās vecuma grupās;
- farmakokinētikas/farmakodinamikas bioloģisko marķieru aplūkošana;
- nostāja, kuras pamatā ir farmakodinamika, jo īpaši gadījumos, kad nav iespējami farmakokinētikas mērījumi.

— Farmakokinētikas pētījumi:

- iespēja ekstrapolēt iedarbīguma un drošuma datus no pieaugušo vai gados vecāku pediatrijas pacientu grupas, pamatojoties uz farmakokinētiku;
- iespēja izmantot izklieātu farmakokinētikas paraugu ņemšanu;
- farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumu izmantošana, lai izveidotu iedarbīguma un drošuma tiltus ar pieaugušo vai gados vecāku pediatrijas pacientu grupu;
- iespēja, izmantojot informāciju, atbalstīt farmakokinētikas pētījumus noteiktās vecuma grupās vai ekstrapolēt citu mērķgrupu farmakokinētikas datus,
- to vecuma grupu aplūkošana, kurās jāveic plašāki pētījumi, piemēram, paredzama liela kinētiskā mainīguma dēļ;
- mērķgrupu farmakokinētikas izmantošana;
- iespēja ekstrapolēt savstarpēju mijiedarbību, orgānu funkciju vājināšanos un farmakoģenētisku iedarbību un vajadzība pēc specifiskiem pētījumiem.

— Iedarbīguma un drošuma pētījumi:

- jāaplūko vajadzība pēc specifiskiem devu noteikšanas pētījumiem;
- jāaplūko visā piedāvāto pētījumu gaitā būtiski jautājumi, piemēram, placebo vai aktīvu kontrolējamu pētījumu izmantošana, parametru piemērotība pacientu vecumam, surogātmarķieru izmantošana, alternatīva pētījumu plāna un analīzes izmantošana, iespējamā vajadzība pēc īstermiņa un ilgtermiņa drošuma un iespējamo risku pētījumiem pa vecuma grupām;
- gadījumos, kad pieaugušo mērķgrupā lietošanai atļautām zālēm jau ir apstiprināts ES risku pārvaldības plāns, izstrādājot pediatrijas pētījumu plānu, jāņem vērā bērnu mērķgrupai piemēroti pasākumi risku mazināšanai līdz minimumam. Ja ES risku pārvaldības plānā ir iekļauti farmakoloģiskās uzraudzības pētījumi, kas aptver bērnu mērķgrupu, pediatrijas pētījumu plānā jāatsaucas arī uz šiem pētījumiem.

Pediatrijas pētījumu plānā vienmēr jāaplūko vajadzība pēc ilgtermiņa drošuma pētījumiem bērnu mērķgrupā. Ja ir atzīts, ka šādi pētījumi jāveic, sīka informācija par tiem jāsniedz arī ES risku pārvaldības plānā vai tā atjauninātā variantā, ko iesniedz vienlaikus ar tirdzniecības atļaujas pieteikumu, bet principā šādi pētījumi neietilpst apstiprinātajā pediatrijas pētījumu plānā.

Visbeidzot šajā iedaļā jāaplūko piedāvātie pasākumi ar mērķi izstrādes laikā aizsargāt bērnu mērķgrupu, piemēram, mazāk invazīvu metožu izmantošana, datu un drošuma uzraudzības komitejas iesaistīšana dažos pētījumos, kā arī jautājumi, kas saistīti ar piedāvāto pētījumu iespējamību (piemēram, dalībnieku iesaistīšana pētījumos vai asins paraugu lielums salīdzinājumā ar asins apjomu).

2.5.5. D.5. Ar izstrādi bērnu mērķgrupā saistītie pasākumi

Jāievēro, ka Pediatrijas komitejas atzinuma un sekojošā EMEA lēmuma pieņemšanā par pediatrijas pētījumu plānu šai iedaļai kopā ar D.5.1 iedaļu un E daļu ir izšķiroša nozīme.

2.5.5.1. D.5.1. Kopsavilkuma tabula par visiem plānotajiem un/vai notiekošajiem neklīniskajiem un klīniskajiem pētījumiem

Lai gan ir atzīts, ka pediatrijas pētījumu plānā piedāvātie pasākumu termiņi būs tikai aptuveni, jo īpaši, ja zāles atrodas izstrādes sākumstadijā, jāievēro, ka šai iedaļai ir izšķiroša nozīme Pediatrijas komitejas atzinuma un sekojošā EMEA lēmuma pieņemšanā par pediatrijas pētījumu plānu.

Šajā iedaļā jāiekļauj tabula, kurā jāsniedz pārskats par visiem ar pieteikumu saistītajiem bērnu mērķgrupā plānotajiem un/vai notiekošajiem pasākumiem.

Tabulā jānorāda pediatrijas pētījumu plānā iekļauto pasākumu plānotie termiņi. Īpaši jāuzsver pediatrijas pētījumu plāna pasākumu termiņi salīdzinājumā ar izstrādi pieaugušo mērķgrupā saskaņā, piemēram, ar ICH/CHMP pamatnostādņēm (E11). Jānorāda paredzētie pieteikumu iesniegšanas termiņi tirdzniecības atļaujām, uz ko attiecas pediatrijas regulas 7., 8. un 30. pants un, norādot pediatrijas pētījumu plāna pasākumu plānotos termiņus, jāatsaucas uz tirdzniecības atļauju pieteikumiem. Pieteikumā jāpiedāvā katra pasākuma plānotie sākuma un beigu termiņi, tostarp konkrētas dienas. Pieteikumā iekļautajā piedāvājumā attiecībā uz pieteikumā minēto pētījumu pabeigšanu, analīzi un ziņojumu sagatavošanu jāparedz loģiski pietiekams laiks neparedzētiem apstākļiem.

2.5.5.2. D.5.2. Visu plānoto un/vai notiekošo pētījumu un farmaceitiskās izstrādes posmu īss apraksts

Šajā iedaļā īsi aprakstāmos pētījumus lielā mērā nosaka D.2 iedaļā minētā piedāvātā stratēģija, tādēļ turpmākos piemērus nevar uzskatīt par izsmeļošiem.

Ja pediatrijā lietojamo zāļu pamatā ir apstiprinātas pieaugušo zāles, kam vienkārši samazina aktīvās vielas saturu vai ievadāmo daudzumu, farmaceitiskās izstrādes pētījumi pediatrijas pētījumu plāna kontekstā var būt minimāli. Savukārt gadījumos, kad saskaņā ar stratēģiju ir paredzēts radīt jaunu farmaceitisko formu (piemēram, jaunu devu veidu vai jaunu ievadīšanas veidu), iespējams, būs jāveic plašāki ar farmaceitisko izstrādi saistīti pētījumi. Katrā ziņā tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniegšanas stadijā būs jāveic pilna apjoma farmaceitiskās izstrādes pētījumi, lai apstiprinātu zāļu viendabīgumu un stabilitāti. Šajā jomā ir pieejamas Aģentūras pamatnostādnes, ar kurām būtu jāiepazīstas, lai pieņemtu lēmumu par būtiskiem pētījumiem D.2 iedaļā piedāvātās stratēģijas kontekstā.

Izstrādājot pediatrijā lietojamās zāles, par īpaši būtiskiem varētu uzskatīt, piemēram, šādus pētījumus:

- saderība un stabilitāte mijiedarbībā ar attiecīgiem ikdienā lietojamiem pārtikas produktiem un dzērieniem, jo īpaši, ja pārtikas produktus izmanto, lai atvieglinātu devas veida ievadīšanu;
- saderība ar zāļu ievadīšanas sistēmām, piemēram, medicīnas ierīcēm;
- garšas maskēšana vai patīkamas garšas piešķiršana.

2.5.5.3. D.5.3. Visu plānoto un/vai notiekošo neklīnisko pētījumu protokolu konspekti/īss apraksts

Šajā iedaļā jāsniedz pietiekama informācija, lai atbilstoši aprakstītu pētījumus, piemēram, jānorāda:

- pētījumu veids;
- mērķis(-i);
- testu sistēma/sugas;
- ievadīšanas veids;
- ārstēšanas ilgums.

2.5.5.4. D.5.4. Visu plānoto un/vai notiekošo klīnisko pētījumu vai izmēģinājumu protokolu konspekti/īss apraksts

Šajā iedaļā jāsniedz būtiska informācija par pētījumiem un atbilstošā informācija par attiecīgo zāļu izstrādes posmu, piemēram, jānorāda:

- pētījumu veids;
- pētījumu plāns;
- kontroles veids (placebo vai aktīvi kontrolējami pētījumi ar lietojamo devu) un pamatojums;
- pētījumu vieta (reģioni);
- testējamās zāles, lietošanas režīms, ievadīšanas veids;
- pētījumu mērķis(-i);
- pētījumu subjektu skaits (V/S), vecums, skaits ICH vecuma grupās vai citās atbilstošās vecuma grupās;
- ārstēšanas ilgums, tajā skaitā pēcārstēšanas novērojumu ilgums;
- galvenie iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji;
- rādītāji jeb parametri (primārie, sekundārie);
- parauga lielums (atkarībā no situācijas vairāk vai mazāk detalizēta informācija);
- statistiskās jaudas aprēķins: jāapraksta paredzamais efekta lielums;
- varianti attiecībā uz pētījumu dalībnieku iesaisti, starposmas analīzi un izpētes pārtraukšanas noteikumiem;
- statistikas metodes (statistikas metodes, ko izmanto, lai salīdzinātu grupu primāros un atbilstošos gadījumos papildu analīzes rezultātus).

2.6. E daļa. Pieteikumi par termiņa atlikšanu

Saskaņā ar pediatrijas regulas 20. panta 1. punktu vienlaicīgi ar pediatrijas pētījumu plāna iesniegšanu var tikt lūgta dažu vai visu šajā plānā minēto pasākumu sākšanas vai pabeigšanas termiņa atlikšana.

Attiecībā uz D.5.1 iedaļā norādītajiem plānotajiem termiņiem — pasākumu sākšanas vai pabeigšanas termiņa atlikšanas lūgumos skaidri jānorāda, uz kuru indikāciju, zāļu ievadīšanas veidu un farmaceutisko formu termiņa atlikšana attiecas. Termiņa atlikšanas lūgumos jānorāda, uz kādu vecuma grupu tie attiecas. Plānotie termiņi jānorāda konkrētos mēnešos vai gados, bet termiņus var norādīt arī salīdzinājumā ar izstrādi pieaugušo mērķgrupā.

Termiņa atlikšanas lūgumi jāpamato, norādot zinātniskus un tehniskus iemeslus vai ar sabiedrības veselību saistītus iemeslus, un saskaņā ar pediatrijas regulu termiņu var atlikt, ja:

- pirms izpētes sākšanas bērnu mērķgrupā, ir piemēroti veikt izpēti ar pieaugušajiem;
- izpēte bērnu mērķgrupā aizņems ilgāku laiku nekā izpēte ar pieaugušajiem.

Kā citus piemērus, kad termiņa atlikšanu attaisno zinātniski un tehniski iemesli, var minēt gadījumus, kad jāiegūst papildu neklīniski dati vai kad būtiski ar kvalitāti saistīti sarežģījumi neļauj noteiktajā laikā izstrādāt attiecīgo zāļu formulu(-as).

2.7. F daļa. Pielikumi

Pieteikumam kā pielikumi jāpievieno šādi dokumenti, ja tie ir pieejami:

- atsauces materiāli (t. i., publikācijas);
- pētnieka brošūra;
- apstiprināts jaunākais ES risku pārvaldības plāns jau atļautām zālēm.

2.8. Apstiprinātu pediatrijas pētījumu plānu grozījumi

Pediatrijas pētījumu plāni jāiesniedz zāļu izstrādes sākumstadijā, lai pirms tirdzniecības atļauju pieteikumu iesniegšanas varētu veikt vajadzīgos pētījumus bērnu mērķgrupā. Agrīni iesniedzot pediatrijas pētījumu plānus, tiks nodrošināts pieteikuma iesniedzēju un Pediatrijas komitejas agrīns dialogs. Nemot vērā, ka zāļu izstrāde ir dinamisks process, ko iespaido notiekošu pētījumu rezultāti, pediatrijas regulas 22. pantā ir noteikts, ka apstiprinātu plānu vajadzības gadījumā var grozīt ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pediatrijas regulas 22. pantā ir teikts: "Ja pēc pediatrijas pētījumu plāna apstiprinājuma lēmuma pieņemšanas pieteikuma iesniedzējs sastopas ar grūtībām tā īstenošanā, piemēram, ja plāns ir nelietojams vai vairs nav piemērots, pieteikuma iesniedzējs var iesniegt Pediatrijas komitejai izmaiņas vai lūgumu par termiņa atlikšanu vai atbrīvojumu, minot detalizētus iemeslus. [...]"

Pieteikumam par pediatrijas pētījumu plāna izmaiņām vai lūgumam par termiņa atlikšanu vai atbrīvojumu būs īpaša nozīme gadījumos, kad jaunā informācija var ietekmēt kāda EMEA lēmumā par pediatrijas pētījumu plānu īpaši uzsvērtā pasākuma būtību vai termiņu.

Aizpildot pieteikumu par pediatrijas pētījumu plāna grozījumiem, jāievēro sākotnējā pediatrijas pētījumu plāna apstiprināšanas pieteikuma satura struktūra, tikai jāaizpilda attiecīgās ar izmaiņām saistītās iedaļas. Pieteikumā jāiekļauj atsauce uz iepriekšējo lēmumu par pediatrijas pētījumu plānu.

3. 2. IEDAĻA. ATBILSTĪBAS PĀRBAUŽU DARBĪBA

Kompetentās iestādes veic pediatrijas regulas 7. un 8. panta prasību izpildes un pediatrijā lietojamo zāļu tirdzniecības atļauju (ko paredz pediatrijas regulas 30. pants) pieteikumu atbilstības pārbaudes. Atbilstības pārbaudes ir aprakstītas pediatrijas regulas 23. un 24. pantā. Regulas 23. pantā ir noteikts, kad tiek veiktas atbilstības pārbaudes, paredzēta iespēja lūgt Pediatrijas komiteju sniegt atzinumu par atbilstību un skaidrots, kādos gadījumos un kas var lūgt šādu atzinumu. Saskaņā ar 23. panta 3. punkta otro daļu dalībvalstis ņem vērā Pediatrijas komitejas atzinumu. Regulas 23. pantā nav paredzēta Pediatrijas komitejas atzinuma par atbilstību pārskatīšana.

Kompetentās iestādes pārbauda vienu atbilstības standartu, piemērojot divpakāpju procedūru:

- pirmais posms: saskaņā ar 23. pantu atbilstību pārbauda, apstiprinot pieteikumus atbilstoši pediatrijas regulas 7., 8. un 30. pantam. Ja pieteikums izrādās neatbilstīgs, to atzīst par nederīgu;
- otrais posms: ja saskaņā ar pediatrijas regulas 24. pantu, zinātniski izvērtējot par derīgu atzītu pieteikumu, kompetentā iestāde konstatē neatbilstības, tirdzniecības atļaujā netiek iekļauts 28. panta 3. punktā minētais paziņojums par atbilstību un zālēm nepiemēro pediatrijas regulas 36., 37. un 38. pantā paredzētos atbildības un ieviešanas pasākumus.

Novērtējot atbilstību saskaņā ar iepriekš aprakstīto divpakāpju procedūru, kompetentās iestādes pārbauda:

- vai saskaņā ar pediatrijas regulas 7. panta 1. punktu iesniegtie dokumenti aptver visas bērnu mērķgrupas apakšgrupas;
- attiecībā uz pieteikumiem, kas ietilpst pediatrijas regulas 8. panta darbības jomā, kompetentās iestādes pārbauda, vai saskaņā ar 7. panta 1. punktu iesniegtie dokumenti aptver pastāvošās un jaunās indikācijas, farmaceitiskās formas un ieviešanas veidus;
- attiecībā uz zālēm, kam ir apstiprināts pediatrijas pētījumu plāns, kompetentās iestādes pārbauda, vai visi šajā plānā piedāvātie pasākumi (pētījumi, izmēģinājumi un termiņi) ar mērķi novērtēt zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu visās

iesaistītajās bērnu mērķgrupas apakšgrupās, ieskaitot zāļu formulas pielāgošanu, lai zāļu lietošana dažādās bērnu mērķgrupas apakšgrupās būtu pieņemamāka, vieglāka, drošāka vai efektīvāka, ir veikti saskaņā ar lēmumu par pediatrijas pētījumu plānu.

Ja pediatrijā lietojamu zāļu izstrādi nākas pārtraukt, piemēram, ar drošumu saistītu apsvērumu dēļ, jāiesniedz pieteikums par pediatrijas pētījumu plāna grozījumiem vai lūgums piešķirt atbrīvojumu. Pediatrijas pētījumu plāna grozījumiem jābūt veiktiem pirms tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniegšanas.

Ja, novērtējot datus, kas iegūti saskaņā ar apstiprinātu pediatrijas pētījumu plānu, atklājas, ka pētījumi nav veikti saskaņā ar lēmumu par pediatrijas pētījumu plānu, pētījumu atbilstību neapstiprina un tirdzniecības atļaujā neiekļauj pediatrijas regulas 28. panta 3. punktā minēto paziņojumu par atbilstību.

Par atbilstību var spriest tikai tad, ja ir pieejami pilni izpētes ziņojumi. Lai atvieglinātu darbu kompetentajām iestādēm un attiecīgos gadījumos atzinuma pieņemšanu Pediatrijas komitejai, būtu vēlams vienlaikus ar pieteikumu iesniegt arī atbilstības ziņojumu. Ja pieteikuma iesniedzējs ir lūdzis Pediatrijas komitejas atzinumu pirms tirdzniecības atļaujas vai izmaiņu pieteikuma iesniegšanas saskaņā ar 23. panta 2. punkta a) apakšpunktu, pieteikumam pievieno šā atzinuma kopiju, kā noteikts 23. panta 2. punkta pēdējā daļā.

Atbilstības ziņojumā tabulas veidā jānorāda: attiecībā uz zālēm, kas ietilpst 7. vai 8. panta darbības jomā — kā 7. panta 1. punktā minētie dokumenti aptver katru bērnu mērķgrupas apakšgrupu, un attiecībā uz pieteikumiem, kas ietilpst pediatrijas regulas 8. panta darbības jomā — kā šie dokumenti aptver pastāvošās un jaunās indikācijas, farmaceitiskās formas un ieviešanas veidus. Ziņojumā jāiekļauj atsevišķa tabula, kas aptver lēmumu par pediatrijas pētījumu plānu un kur jānorāda, kā tirdzniecības atļaujas vai izmaiņu pieteikuma iesniedzējs ir nodrošinājis pediatrijas pētījumu plāna galveno elementu atbilstību, un gadījumos, kad atbilstības ziņojumu iesniedz kopā ar tirdzniecības atļaujas pieteikumu, jāsniedz atsauce par katra pediatrijas pētījumu plāna galvenā elementa vietu attiecīgajā tirdzniecības atļaujas pieteikuma modulī. Pediatrijas pētījumu plāna grozījumu gadījumos tabulas pamatā jābūt Aģentūras jaunākajam lēmumam.

Jāievēro:

- attiecīgā kompetentā iestāde vai Aģentūra rūpīgi pārbauda katra EMEA lēmumā par pediatrijas pētījumu plānu minētā galvenā elementa atbilstību, salīdzinot ar faktiski iesniegto informāciju;
- ņemot vērā, ka lēmumā par pediatrijas pētījumu plānu attiecībā uz katru pasākumu ir iekļauts būtiski svarīgo elementu minimums, tirdzniecības atļaujas vai izmaiņu pieteikuma iesniedzējiem jānodrošina atbilstība katram punktam;

- ja EMEA lēmumā par pediatrijas pētījumu plānu ir iekļauti pasākumi, saistībā ar kuriem ir lietota nosacījuma izteiksme, piemēram, tādi vārdi kā “varētu” vai “piemēram”, atbilstību var apstiprināt arī tad, ja pasākumi nav īstenoti, kā ierosināts;
- ja Pediatrijas komiteja sniedz atzinumu par atbilstību saskaņā ar pediatrijas regulas 23. pantu, atzinumā skaidri norāda pozitīva vai negatīva atbilstības novērtējuma pamatojumu.

Ja pediatrijas pētījumu plānā nav iekļauti pētījumi, kas pabeigti pirms Regulas (EK) Nr. 1901/2006 stāšanās spēkā, pediatrijas regulas 28. panta 3. punktā minētā paziņojuma par atbilstību formulējums būs šāds: “Šo zāļu izstrāde ir veikta atbilstoši visiem apstiprinātajā pediatrijas pētījumu plānā [atsauces numurs] iekļautajiem pasākumiem. Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. panta 3. punkta piemērošanas nolūkā visi apstiprinātajā pediatrijas pētījumu plānā [atsauces numurs] iekļautie pētījumi ir pabeigti pēc šīs regulas stāšanās spēkā”.

Ja pediatrijas pētījumu plānā ir iekļauti daži pētījumi, kas pabeigti pirms Regulas (EK) Nr. 1901/2006 stāšanās spēkā, pediatrijas regulas 28. panta 3. punktā minētā paziņojuma par atbilstību formulējums būs šāds: “Šo zāļu izstrāde ir veikta atbilstoši visiem apstiprinātajā pediatrijas pētījumu plānā [atsauces numurs] iekļautajiem pasākumiem. Regulas (EK) Nr. 1901/2006 45. panta 3. punkta piemērošanas nolūkā apstiprinātajā pediatrijas pētījumu plānā [atsauces numurs] iekļautie būtiskie pētījumi ir pabeigti pēc šīs regulas stāšanās spēkā”.

4. 3. IEDAĻA. KRITĒRIJI TĀDU PĒTĪJUMU ATBILSTĪBAS NOVĒRTĒŠANAI, KAS SĀKTI PIRMS UN PABEIGTI PĒC PEDIATRIJAS REGULAS SPĒKĀ STĀŠANĀS

4.1. Konteksts

Lai zālēm varētu piemērot pediatrijas regulas 36., 37. un 38. pantā paredzētos atbildības un veicināšanas pasākumus, pamatojoties uz pētījumiem, kas sākti pirms pediatrijas regulas stāšanās spēkā⁽¹⁾, pētījumiem jābūt pabeigtiem pēc regulas stāšanās spēkā un tiem jābūt atzītiem par būtiskiem (pediatrijas regulas 45. panta 3. punkts).

Pediatrijas regulas 28. panta 3. punktā minētajā paziņojumā par atbilstību norāda, vai pediatrijas pētījumu plānā iekļauti pētījumi, kas sākti pirms un pabeigti pēc regulas stāšanās spēkā, pediatrijas regulas 45. panta 3. punkta izpratnē ir uzskatāmi par būtiskiem.

4.2. Novērtēšanas kritēriji

Pētījumu būtiskumu pārsvarā nosaka, ņemot vērā nevis pētījumu skaitu, bet to, cik klīniski būtiski ir bērnu mērķgrupā iegūtie

dati. Izņēmuma gadījumos par būtisku var atzīt nebūtisku pētījumu kopumu, ja ir paredzams, ka šo pētījumu kopīgie rezultāti ļaus iegūt svarīgu un klīniski būtisku informāciju.

Lai zālēm varētu piemērot 36., 37. un 38. pantā paredzētos atbildības un veicināšanas pasākumus, būtiski pētījumi jāpabeidz pēc pediatrijas regulas stāšanās spēkā. Pētījumu uzskata par pabeigtu, kad saskaņā ar (kompetentajām iestādēm iesniegtā) protokola jaunāko variantu ir noticis pēdējā pacienta pēdējais apmeklējums, turklāt tam jābūt notikušam pēc pediatrijas regulas spēkā stāšanās dienas. Atklātus pētījumu pagarinājumus, kuru laikā iesaistītie pacienti saņem uzturošu ārstēšanu, neuzskatīs par pētījumiem, kas turpinās pēc regulas stāšanās spēkā, ja vien šāds pagarinājums nebūs paredzēts attiecīgajām kompetentajām iestādēm iesniegtajā protokolā.

Aģentūra vai kompetentās iestādes novērtēs katru pediatrijas pētījumu plānā piedāvātā pētījuma atbilstību katrā gadījumā atsevišķi. Tomēr turpmāk ir minēti daži piemēri, lai sniegtu labāku priekšstatu par pētījumu atbilstības novērtēšanu.

Par būtiskiem visbiežāk tiks uzskatīti šādi pētījumu veidi:

- 1) salīdzinoši iedarbīguma pētījumi (nejaušināti/aktīvi vai placebo kontrolējami pētījumi);
- 2) devu noteikšanas pētījumi;
- 3) prospektīvi klīniskā drošuma pētījumi, ja paredzams, ka to rezultāti ievērojami sekmēs zāļu drošu lietošanu bērnu mērķgrupā (šeit ietilpst ar augšanu un attīstību saistīti pētījumi);
- 4) pētījumi, lai izstrādātu jaunu, pacientu vecumam atbilstošu zāļu formulu, ja sagaidāms, ka tā klīniski būtiski iespaidos zāļu drošu un efektīvu lietošanu bērnu mērķgrupā;
- 5) PK/PD pētījumi: pienācīgi pamatoti klīniski farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumi, ja domājams, ka tie ļaus iegūt svarīgus datus un tādejādi palīdzēs izvairīties no klīniskiem iedarbīguma pētījumiem, līdz ar to aiztaupot bērnu iesaistīšanu plašākos izmēģinājumos.

Lai pētījumus varētu uzskatīt par būtiskiem, tiem būtu jāaptver visas bērnu mērķgrupas apakšgrupas, kurās novērojams attiecīgais stāvoklis un nav pieejami pietiekami dati, ja vien nav piešķirts atbrīvojums. Tomēr, izvērtējot katru gadījumu atsevišķi, par būtiskiem varētu atzīt arī kādā atsevišķā bērnu mērķgrupas apakšgrupā veiktus pētījumus, ja tie ir pietiekami plaši vai ievērojami sekmē bērnu ārstēšanu, vai ja tos veic īpaši grūti pētāmā apakšgrupā, par kādu uzskata, piemēram, jaundzimušos. Jāievēro, ka gadījumos, kad attiecībā uz vienu vai vairākām bērnu mērķgrupas apakšgrupām jau ir pieejami pietiekami dati, ir jāizvairās no pētījumu dublēšanas, tādēļ nevajadzīgus pētījumus neuzskatīs par būtiskiem.

⁽¹⁾ Pirms 2007. gada 26. janvāra.