

II

(Oznámenia)

OZNÁMENIA INŠTITÚCIÍ A ORGÁNOV EURÓPSKEJ ÚNIE

KOMISIA

Oznámenie Komisie – Usmernenie týkajúce sa formy a obsahu žiadostí o schválenie alebo zmenu výskumného pediatrického plánu a žiadostí o výnimky alebo odklady a uskutočňovania overenia súladu a kritérií hodnotenia významu štúdií

(2008/C 243/01)

1. ÚVOD

Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o liekoch na pediatrické použitie, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie (EHS) č. 1768/92, smernica 2001/20/ES, smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004⁽¹⁾ (ďalej len „pediatrické nariadenie“) nadobudlo účinnosť 26. januára 2007. Cieľom pediatrického nariadenia je uľahčiť vývoj a dostupnosť liekov pre detskú populáciu, zabezpečiť, aby lieky používané na liečbu detskej populácie boli podrobené výskumu vysokej kvality a riadne registrované na použitie u detskej populácie, a skvalitniť dostupné informácie o užívaní liekov v rôznych detských populáciách. Tieto ciele by sa mali dosiahnuť bez toho, aby sa detská populácia podrobovala zbytočným klinickým skúškam a bez toho, aby sa odkladalo povoľovanie liekov pre populácie ostatných vekových skupín.

Na splnenie týchto cieľov sa v tomto pediatrickom nariadení stanovuje niekoľko požiadaviek na farmaceutický priemysel so zreteľom na vývoj liekov, ako aj odmeny pre farmaceutický priemysel za úplné dodržanie požiadaviek týkajúcich sa štúdií vykonávaných na deťoch. Pediatrickým nariadením sa zavádza nový druh povolenia na uvedenie na trh – povolenie na uvedenie na trh lieku na pediatrické použitie (PUMA) ako stimul pre vývoj nepatentovaných liekov pre deti. Pediatrickým nariadením sa takisto vytvára rámec na riadenie vykonávania pediatrického nariadenia, vrátane pediatrického výboru v rámci Európskej agentúry pre liečivá (ďalej len „agentúra“).

V zmysle článku 10 pediatrického nariadenia sa v tomto usmernení stanovujú podrobné opatrenia týkajúce sa formy a obsahu

žiadostí o schválenie alebo zmenu výskumného pediatrického plánu a žiadostí o výnimky a odklady. V tomto usmernení sa takisto stanovujú opatrenia na uskutočňovanie overenia súladu v súlade s článkami 23 a 28 ods. 3 pediatrického nariadenia⁽²⁾. Nakoniec sa v zmysle článku 45 ods. 4 pediatrického nariadenia v tomto usmernení stanovujú kritériá hodnotenia významu štúdií začatých pred nadobudnutím účinnosti pediatrického nariadenia a ukončených po nadobudnutí účinnosti tohto nariadenia⁽³⁾.

Definície uplatniteľné v rámci tohto usmernenia sú uvedené v smernici 2001/83/ES, smernici 2001/20/ES, nariadení (ES) č. 141/2000 a takisto v pediatrickom nariadení. Okrem toho sú v tomto usmernení použité tieto pojmy a definície.

- a) **stav**: akákoľvek (akékoľvek) odchýlka(-y) od normálnej stavby alebo funkcie tela prejavujúca(-e) sa typickým súborom príznakov a symptómov (zvyčajne uznané samostatné ochorenie alebo syndróm);
- b) **indikácia výskumného pediatrického plánu**: navrhovaná(-é) indikácia(-ie) v detskej populácii na účely výskumného pediatrického plánu v čase jeho predloženia. Mala by špecifikovať, či ide o liek určený na diagnózu, prevenciu alebo liečbu daného stavu;

⁽²⁾ V článku 10 pediatrického nariadenia sa stanovuje: „Po porade s členskými štátmi, agentúrou a inými zainteresovanými stranami navrhne Komisia podrobné opatrenia týkajúce sa formy a obsahu, ktoré sa musia dodržať pri žiadosti o schválenie alebo zmenu výskumného pediatrického plánu a pri žiadosti o výnimky alebo odklady, aby sa považovali za platné, a tiež navrhne spôsoby uskutočňovania overenia súladu uvedeného v článkoch 23 a 28 ods. 3“.

⁽³⁾ V článku 45 ods. 4 pediatrického nariadenia sa stanovuje: „Komisia po konzultácii s agentúrou vypracuje usmernenia s cieľom stanoviť kritériá hodnotenia významu štúdií na účely uplatňovania odseku 3“.

⁽¹⁾ Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1.

- c) **navrhovaná terapeutická indikácia:** terapeutická indikácia u dospelých osôb a/alebo u detskej populácie navrhovaná vo výskumnom pediatrickom pláne v čase jeho predloženia;
- d) **udelená terapeutická indikácia:** terapeutická indikácia u dospelých osôb a/alebo u detskej populácie, ktorá je zahrnutá v povolení na uvedenie na trh. Je výsledkom posúdenia údajov o kvalite, bezpečnosti a účinnosti predložených so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh;
- e) **opatrenia:** v zmysle uvedenom v článku 15 ods. 2 pediatrického nariadenia tento pojem zahŕňa štúdie, skúšky, údaje a farmaceutický vývoj navrhnuté v záujme získania nových vedeckých údajov s cieľom zabezpečiť, aby sa získali údaje potrebné na stanovenie podmienok, za ktorých je možné daný liek povoliť na liečbu detskej populácie, vrátane vývoja zloženia primeraného danému veku pre všetky podskupiny detskej populácie, ktoré sú daným stavom postihnuté, v súlade s výskumným pediatrickým plánom.

2. ODDIEL 1: FORMA A OBSAH ŽIADOSTÍ O SCHVÁLENIE ALEBO ZMENU VÝSKUMNÉHO PEDIATRICKÉHO PLÁNU A ŽIADOSTÍ O VÝNIMKY A ODKLADY

2.1. Všeobecné zásady a forma

Je pravda, že množstvo dostupných informácií týkajúcich sa žiadostí o schválenie alebo zmenu výskumného pediatrického plánu a žiadostí o výnimky a odklady sa bude značne líšiť v závislosti od toho, či je liek v štádiu počiatočného klinického vývoja alebo či už je zaregistrovaný a je predmetom skúmania novým alebo rozšíreným použitím. Keďže by sa pre žiadosti týkajúce sa výskumného pediatrického plánu, výnimiek a odkladov mala použiť rovnaká forma bez ohľadu na štádium vývoja výrobu, v niektorých oddieloch žiadosti nebude vždy možné poskytnúť úplné informácie. V tomto prípade je potrebné v príslušnom oddiele žiadosti uviesť, že údaje alebo informácie nie sú k dispozícii. Ak sú však dostupné, mali by byť v žiadosti uvedené všetky informácie týkajúce sa hodnotenia výskumného pediatrického plánu, ako aj žiadostí o výnimky alebo odklady, bez ohľadu na to, či sú pre daný výrobok priaznivé alebo nie. To zahŕňa podrobnosti o akomkoľvek neúplnom alebo pozastavenom farmakologicko-toxikologickom teste alebo klinickej štúdii či skúške týkajúcej sa lieku a/alebo dokončených skúšok týkajúcich sa indikácií nezahrnutých v žiadosti.

Pri žiadosti o schválenie výskumného pediatrického plánu, výnimku, odklad alebo o ich kombináciu je potrebné použiť tú istú formu žiadosti. K dispozícii sú rôzne časti žiadosti, ktoré zodpovedajú rôznym druhom žiadosti:

- časť A: Administratívne informácie a informácie o lieku,
- časť B: Celkový vývoj lieku, vrátane informácií o stavoch,
- časť C: Žiadosti o výnimku pre konkrétny liek,
- časť D: Výskumný pediatrický plán,
- časť E: Žiadosti o odklad,

— časť F: Prílohy.

Keďže sa používa rovnaká forma žiadosti, niektoré oddiely žiadosti nebudú pri určitých druhoch žiadosti použiteľné.

V súlade s článkom 7 ods. 2 pediatrického nariadenia by sa jediná žiadosť mala vzťahovať na všetky podskupiny detskej populácie, či už ide o výnimku alebo výskumný pediatrický plán (s odkladom alebo bez neho). Žiadosti týkajúce sa liekov, ktoré spadajú do rozsahu pôsobnosti článku 8 pediatrického nariadenia, by sa mali vzťahovať na súčasné a nové indikácie, liekové formy a spôsoby podávania. V tomto prípade by žiadosť mala zahŕňať jeden úplný výskumný pediatrický plán. Podobne v prípade, keď sa má vyvinúť niekoľko indikácií súčasne, žiadosť by mala zahŕňať iba jeden úplný výskumný pediatrický plán.

Detská populácia je vymedzená v článku 2 pediatrického nariadenia ako „časť populácie vo veku od narodenia do 18 rokov“. Rozumie sa tým až do veku 18 rokov, nie však vrátane. Detská populácia zahŕňa niekoľko podskupín vymedzených napríklad v medzinárodných usmerneniach⁽¹⁾: predčasne narodení novorodenci a novorodenci narodení v termíne vo veku od 0 do 27 dní, kojenci od 1 do 23 mesiacov, deti od 2 do 11 rokov a dospievajúci od 12 do 18 rokov. Ak sa to však považuje za vhodnejšie, je možné použiť iné podskupiny, no voľbu podskupín je potrebné objasniť a odôvodniť.

Pri vypracovávaní výskumných pediatrických plánov na účely povolenia na uvedenie na trh lieku na pediatrické použitie sa osoby, ktoré plány vypracúvajú, vyzývajú, aby zvažili možnú existenciu liečebnej potreby lieku v každej pediatrickej podskupine.

S cieľom uľahčiť predkladanie žiadostí v praxi Európska agentúra pre liečivá (EMA) sprístupnila on-line formuláre, ktorých štruktúra zodpovedá štruktúre tohto usmernenia (dostupné na: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. Časť A: Administratívne informácie a informácie o lieku

Je pravda, že v počiatočnom štádiu vývoja lieku nemusí byť možné poskytnúť úplné odpovede na všetky oddiely časti A žiadosti. Je však potrebné vyplniť všetky oddiely časti A a kde nie sú informácie k dispozícii, je potrebné to uviesť.

2.2.1. A.1: Meno alebo názov spoločnosti, adresa žiadateľa a kontaktná osoba

Je potrebné uviesť meno a adresu žiadateľa o výskumný pediatrický plán, výnimku alebo odklad. Žiadateľom môže byť právnická alebo fyzická osoba alebo spoločnosť so sídlom v Európskom hospodárskom priestore. Je potrebné uviesť osobu, ktorá je v mene žiadateľa oprávnená komunikovať s agentúrou počas konania a po rozhodnutí agentúry, pokiaľ sa líši od žiadateľa.

⁽¹⁾ Usmernenie E11 ICH dostupné na: www.ich.org

Vzhľadom na to, že rozhodnutia agentúry budú uverejnené, sa žiadateľ vyzýva, aby poskytol kontaktnú osobu (telefón/fax/e-mail), na ktorú sa budú môcť zainteresované strany obrátiť s cieľom získať informácie. Tieto kontaktné údaje agentúra následne uverejní spolu s rozhodnutiami.

Je potrebné uviesť, či sa žiadateľ podľa nariadenia Komisie (ES) č. 2049/2005⁽¹⁾ považuje za mikropodnik, malý alebo stredný podnik.

2.2.2. A.2: Názov liečiva

V prípade liečiv je potrebné uviesť ich odporúčaný medzinárodný nechránený názov (INN) spolu s uvedením jeho solí alebo hydrátov, ak existujú. Ak nie je „odporúčaný“ INN ešte k dispozícii, je potrebné uviesť „navrhovaný“ INN. Ak neexistuje žiaden INN, mal by sa použiť názov podľa Európskeho liekopisu, alebo ak nie je látka uvedená v Európskom liekopise, použije sa bežný spoločný názov. Ak spoločný názov neexistuje, je potrebné uviesť presné vedecké označenie. V prípade látok, ktoré nemajú presné vedecké označenie, je potrebné uviesť údaje o tom, ako a z čoho sa pripravili, ktoré sa v prípade potreby doplnia o všetky príslušné podrobnosti. Kód spoločnosti alebo laboratória nie je možné použiť ako jediný identifikátor liečiva.

Vzhľadom na termín podania žiadosti je možné uviesť iba predbežné názvy liečiva. V takomto prípade a v prípade, že sa žiadosť podáva znovu (napr. v súvislosti so zmenou výskumného pediatrického plánu), by v dokumente mali byť zaznamenané všetky následné zmeny názvu.

2.2.3. A.3: Druh lieku

Je potrebné špecifikovať druh lieku, ktorého sa žiadosť týka (napr. chemická látka, biologický liek, vakcína, liek na génovú terapiu, liek na bunkovú terapiu, atď.). Okrem toho je potrebné podľa možnosti uviesť farmakologický cieľ a mechanizmus účinku. Ak bola pridelená farmakoterapeutická skupina a anatomicko-terapeuticko-chemický kód (ATC), mali by sa uviesť. Pokiaľ ide o lieky, ktoré ešte neboli v rámci Spoločenstva povolené na uvedenie na trh, alebo lieky povolené na uvedenie na trh, pri ktorých sa navrhuje nová indikácia pre vývoj, je potrebné uviesť stav(-y), či je určený pre dospelých alebo deti a či je liek určený na diagnostiku, prevenciu alebo liečbu, ako sa predpokladá v čase podania žiadosti, a to na základe dohodnutého klasifikačného systému akým je Medzinárodná štatistická klasifikácia chorôb (ICD-10) Svetovej zdravotníckej organizácie.

2.2.4. A.4: Podrobnosti o lieku

Presné informácie, ktoré sa majú poskytnúť, budú závisieť od toho, či sa žiadosť týka:

1. článku 7 pediatrického nariadenia, teda lieku, ktorý ešte nie je povolený na uvedenie na trh v Spoločenstve (EHP);

(¹) Ú. v. EÚ L 329, 16.12.2005, s. 4.

2. článku 8 pediatrického nariadenia, teda lieku povoleného na uvedenie na trh v Spoločenstve (EHP), ktorý je chránený dodatkovým ochranným osvedčením alebo patentom, ktorý oprávňuje na udelenie dodatkového ochranného osvedčenia; alebo
3. článku 30 pediatrického nariadenia, teda lieku vyvíjaného na účely povolenia na uvedenie na trh na pediatrické použitie.

Pokiaľ ide o lieky, na ktoré sa bude vzťahovať článok 7 alebo článok 8 pediatrického nariadenia, je potrebné poskytnúť informácie o všetkých jednotlivých zloženiach v procese vývoja, bez ohľadu na budúce použitie u detskej populácie. Okrem toho je v prípade žiadostí, ktoré sa týkajú liekov, na ktoré sa bude vzťahovať článok 8, potrebné v oddiele A.6 uviesť informácie o povolenom obsahu liečiva, liekovej(-ých) forme(-ách) a spôsobe(-och) podávania. Pokiaľ ide o lieky vyvíjané na účely povolenia na uvedenie na trh na pediatrické použitie, je potrebné uviesť informácie o navrhovanom obsahu liečiva, liekovej(-ých) forme(-ách) a spôsobe(-och) podávania.

2.2.5. A.5: Regulačné informácie o klinických skúškach súvisiacich so stavom a vývojom u detskej populácie

V tomto oddiele je potrebné uviesť regulačné informácie o klinických skúškach súvisiacich so stavom a vývojom u detskej populácie vo forme tabuľky. Pokiaľ ide o klinické skúšky vykonávané v rámci EHP, predložte tabuľku klinických skúšok týkajúcich sa daného stavu v prípade detí a dospelých osôb, ak je to významné pre vývoj v detskej populácii. Pokiaľ ide o klinické skúšky vykonávané mimo EHP, predložte iba tabuľku klinických skúšok vykonávaných na deťoch, ktoré sa týkajú daného stavu.

Poskytnuté informácie týkajúce sa či už štúdií vykonávaných v rámci EHP alebo mimo neho by mali zahŕňať údaje o tom, či bola každá klinická skúška vykonaná v súlade so správnou klinickou praxou (GCP).

2.2.6. A.6: Stav povolenia na uvedenie lieku na trh

Informácie o stave povolenia na uvedenie lieku na trh je potrebné poskytnúť vo forme tabuľky.

Pokiaľ ide o lieky doposiaľ neregistrované, na ktoré sa budú následne vzťahovať požiadavky uvedené v článku 7 pediatrického nariadenia, je potrebné uviesť stav povolenia na uvedenie na trh mimo EHP.

Pokiaľ ide o lieky, ktoré už sú na trhu dostupné a ktoré sú chránené dodatkovým ochranným osvedčením alebo patentom, ktorý oprávňuje na udelenie dodatkového ochranného osvedčenia, na ktoré sa bude následne vzťahovať článok 8 pediatrického nariadenia, je potrebné uviesť stav povolenia na uvedenie na trh v EHP a, pokiaľ ide o stav povolenia mimo EHP, je potrebné zahrnúť iba informácie o povoleniach pre deti.

Pokiaľ ide o lieky vyvíjané na účely povolenia na uvedenie na trh na pediatrické použitie, je potrebné poskytnúť informácie o registrovaných liekoch v EHP, ktoré obsahujú rovnaké liečivo.

Je potrebné poskytnúť podrobnosti o prípadných regulačných opatreniach, ktorými bolo z bezpečnostných dôvodov obmedzené používanie lieku mimo EHP. Tieto údaje budú zahŕňať prípadné stiahnutie lieku z trhu, obmedzenie indikácie alebo novú kontraindikáciu u lieku.

2.2.7. A.7: Odporúčanie regulačného orgánu týkajúce sa vývoja v detskej populácii

Pediatrickému výboru by sa mali poskytnúť všetky rozhodnutia, stanoviská alebo odporúčania (vrátane vedeckých odporúčaní) vydané príslušnými orgánmi, vrátane orgánov tretích krajín, ktoré sa týkajú vývoja lieku na pediatrické použitie. Platí to takisto pre všetky písomné žiadosti o pediatrické informácie zo strany regulačného orgánu. Kópiu všetkých príslušných dokumentov je potrebné zahrnúť v časti A.10 žiadosti.

2.2.8. A.8: Postavenie lieku ako lieku na ojedinelé ochorenia v EHP

Malo by byť jasné, či bol daný liek na základe rozhodnutia Európskej komisie označený za liek na ojedinelé ochorenia. Pokiaľ ide o lieky označené za lieky na ojedinelé ochorenia, je potrebné uviesť ich číslo v Registri Spoločenstva pre lieky na ojedinelé ochorenia. Pokiaľ sa žiada o označenie lieku za liek na ojedinelé ochorenia, je potrebné to uviesť, a pokiaľ ide o už podané žiadosti, je potrebné poskytnúť číslo postupu EMEA na zaradenie lieku medzi lieky na ojedinelé ochorenia.

2.2.9. A.9: Plánovaná žiadosť o povolenie na uvedenie na trh/rozšírenie rady výrobkov/zmena

Je potrebné uviesť plánovaný dátum podania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo prípadne žiadosti o zmenu spolu s údajom, či je žiadosť možné očakávať prostredníctvom centralizovaného postupu alebo postupu vzájomného uznávania resp. decentralizovaného postupu. Pokiaľ ide o lieky doposiaľ neregistrované, na ktoré sa budú následne vzťahovať požiadavky uvedené v článku 7 pediatrického nariadenia, je potrebné uviesť dátum ukončenia farmakokinetických štúdií na dospelých osobách.

2.2.10. A.10: Prípadne priložené dokumenty

Ak sú uvedené dokumenty dostupné, je potrebné ich v tomto oddiele priložiť:

- splnomocnenie pre osobu oprávnenú komunikovať v mene žiadateľa,
- kópiu všetkých vedeckých odporúčaní vydaných Výborom pre lieky na humánne použitie (CHMP) EMEA,
- kópiu všetkých vedeckých odporúčaní vydaných ktorýmkoľvek príslušným národným orgánom krajín EHP,

- kópiu písomnej žiadosti predloženej americkým Úradom pre potraviny a lieky (FDA) a/alebo odporúčania/stanoviska/rozhodnutia týkajúceho sa pediatrických informácií, ktoré vydal regulačný orgán mimo EHP,
- kópiu všetkých rozhodnutí Komisie o označení lieku za liek na ojedinelé ochorenia,
- kópiu všetkých predchádzajúcich rozhodnutí EMEA o výskumných pediatrických plánoch alebo záporných stanoviskách pediatrického výboru k týmto plánom,
- kópiu reprezentatívneho súhrnu charakteristík vlastností lieku nedávno schváleného v rámci EHP.

2.2.11. A.11: Tabuľka prekladov rozhodnutia EMEA

Ak je rozhodnutie EMEA potrebné v inom úradnom jazyku EÚ ako v angličtine, je potrebné uviesť názov liečiva, stav, liekovú formu a spôsob podávania v tomto jazyku.

2.3. Časť B: Celkový vývoj lieku, vrátane informácií o stavoch

Pokiaľ ide o lieky vyvíjané na účely registrácie, na ktoré sa budú vzťahovať požiadavky článkov 7 a 8 pediatrického nariadenia, v časti B by mal byť pre každú indikáciu a pre každú podskupinu detskej populácie uvedený spôsob, akým sa splnia požiadavky článkov 7 a 8. Táto časť by mala takisto zahŕňať podrobnosti o ochoreniach/stavoch v detskej populácii, ako aj o ich podobnosti v dospelí a detskej populácii a v rámci jednotlivých podskupín detskej populácie, ich výskytu, rozšírení, diagnostických a liečebných metódach a alternatívnych spôsoboch liečby.

Ak je liek vyvinutý výlučne na pediatrické použitie, niektoré informácie požadované v časti B nemusia byť k dispozícii, a túto skutočnosť je potrebné jasne uviesť.

2.3.1. B.1: Diskusia o podobnostiach a rozdieloch ochorenia/stavu medzi populáciami

Pre každé ochorenie alebo stav, ktoré už sú predmetom registrovanej indikácie, ako aj pre každé ochorenie alebo stav, ktoré sú predmetom nového vývoja (t. j. pre nové lieky alebo nové indikácie registrovaných liekov), je potrebné v žiadosti uviesť, či sa vyskytujú v detskej populácii. S cieľom prediskutovať prípadné rozdiely alebo podobnosti je potrebné poskytnúť opis ochorení alebo stavov:

- medzi dospelou a detskou populáciou,
- medzi jednotlivými podskupinami detskej populácie.

Dôraz by sa mal klásť na závažnosť ochorenia, etiológiu, epidemiológiu, klinické prejavy a prognózu a patofyziológiu v podskupinách detskej populácie. Je možné vychádzať z uverejnených údajov alebo príručiek.

Je potrebné poskytnúť informácie o najskoršom veku, v ktorom môže ochorenie/stav prepuknúť alebo o vekových skupinách, u ktorých môže k prepuknutiu ochorenia/stavu dôjsť, a pokiaľ možno o výskyte a/alebo rozšírení v Spoločenstve, najmä v prípade, ak sa má podať žiadosť o výnimku pre konkrétny liek vzťahujúca sa na konkrétne podskupiny detskej populácie. Tieto informácie môžu vychádzať z uverejnených údajov v prípade, že sú dostupné.

Je potrebné uviesť stručný opis farmakologických vlastností a mechanizmov účinku. Akékoľvek očakávané rozdiely a podobnosti profilu bezpečnosti a účinnosti (známeho alebo očakávaného) daného lieku by sa mali opísať so zameraním na porovnanie:

- medzi dospelou a detskou populáciou,
- medzi jednotlivými podskupinami detskej populácie.

2.3.2. B.2: Súčasné metódy diagnostiky, prevencie alebo liečby v detských populáciách

Pre každé ochorenie alebo stav, ktoré už sú registrované, ako aj pre každé ochorenie alebo stav, ktoré sú predmetom nového vývoja (t. j. pre nové lieky alebo nové indikácie registrovaných liekov), je potrebné určiť diagnostické, preventívne a liečebné zákroky dostupné v Spoločenstve s odkazom na vedeckú a lekársku literatúru alebo iné príslušné informácie. Zahrnuté by mali byť neregistrované liečebné metódy v prípade, že predstavujú štandardnú starostlivosť a sú napríklad uvedené v medzinárodne uznaných liečebných usmerneniach. Z dôvodu prehľadnosti by tieto údaje mali byť poskytnuté vo forme tabuľky.

V prípade registrovaných liekov by zo stanovených dostupných spôsobov liečby mohli byť do zoznamu zahrnuté tie, ktoré boli registrované vnútroštátnymi orgánmi minimálne v jednom členskom štáte a tie, ktoré boli registrované v rámci centralizovaného postupu v súlade s nariadením (ES) č. 726/2004, za predpokladu, že tieto informácie sú k dispozícii. Tento zoznam je možné predložiť vo forme prehľadovej tabuľky. Aby mal pediatrický výbor prehľad o existujúcej diagnostike, prevencii alebo liečbe daného stavu, je potrebné podľa možnosti uviesť iné metódy diagnostiky, prevencie alebo liečby príslušného ochorenia či stavu, ako napríklad chirurgické zákroky, rádiologické techniky, výživové a fyzikálne prostriedky používané v Spoločenstve. V tejto súvislosti je potrebné pri zdravotníckych pomôckach uviesť vymyslený(-é) názov(názvy) a schválené použitie (použitia). Pokiaľ ide o zdravotnícke pomôcky, ktoré spadajú do rozsahu pôsobnosti smernice 93/42/EHS, zoznam by mal zahŕňať všetky pomôcky uvedené na trh v súlade s touto smernicou a v prípade aktívnych implantovateľných pomôcok, ktoré spadajú do rozsahu pôsobnosti smernice 90/385/EHS, pomôcky uvedené na trh alebo uvedené do prevádzky v súlade s touto smernicou.

Ak sa metódy diagnostiky, prevencie alebo liečby príslušného stavu zahrnuli do zoznamu liečebných potrieb vytvoreného v súlade s článkom 43 pediatrického nariadenia, je potrebné túto informáciu zdôrazniť.

2.3.3. B.3: Významný terapeutický prínos a/alebo naplnenie terapeutických potrieb

Na základe článku 6 ods. 2 ⁽¹⁾, článku 11 ods. 1 písm. c) ⁽²⁾ a článku 17 ods. 1 ⁽³⁾ pediatrického nariadenia pediatrický výbor posúdi, či sa očakáva, že použitie lieku bude mať pri jeho použití ako registrovaného lieku alebo na základe vykonania klinických skúšok na deťoch významný terapeutický prínos pre deti a/alebo či naplní terapeutické potreby u detí. Toto posúdenie bude kľúčové pri určení, či bude vo vzťahu k danému výskumnému pediatrickému plánu vydané kladné stanovisko alebo či sa udelí výnimka.

Aby pediatrický výbor mohol vykonať toto posúdenie, v žiadosti by malo byť zahrnuté porovnanie lieku, ktorého sa žiadosť týka, s existujúcimi metódami diagnostiky, prevencie alebo liečby ochorení/stavov, ktoré sú predmetom zamýšľaných indikácií u detí, ako je uvedené v oddiele B.2.

Pediatrický výbor pri posudzovaní významného terapeutického prínosu zohľadní povahu stavu, ktorý je predmetom liečby (diagnostiky alebo prevencie), a dostupné údaje o príslušnom lieku.

Preto môže významný terapeutický prínos spočívať v jednom alebo vo viacerých z týchto aspektov:

- a) primerané očakávanie, pokiaľ ide o bezpečnosť a účinnosť lieku dostupného na trhu alebo nového lieku na liečenie stavu u detí, pre ktorý na trhu neexistuje žiadny registrovaný liek na pediatrické použitie;
- b) očakávaná vyššia účinnosť v detskej populácii v porovnaní s existujúcou štandardnou starostlivosťou pri liečbe, diagnostike alebo prevencii príslušného stavu;
- c) očakávané zvýšenie bezpečnosti vo vzťahu k vedľajším účinkom alebo chybám pri liečbe v detskej populácii v porovnaní s existujúcou štandardnou starostlivosťou pri liečbe, diagnostike alebo prevencii príslušného stavu;
- d) lepší režim dávkovania alebo spôsob podávania (počet dávok denne, orálne podávanie namiesto intravenózneho podávania, kratšia doba liečby) vedúce k zvýšenej bezpečnosti, účinnosti alebo súladu;
- e) dostupnosť nového klinicky relevantného zloženia primeraného veku;

⁽¹⁾ V článku 6 ods. 2 pediatrického nariadenia sa stanovuje, že „Pri výkone svojich úloh pediatrický výbor zvaží, či navrhované štúdie predstavujú významný terapeutický prínos pre liečbu detskej populácie a/alebo naplňujú jej terapeutické potreby“.

⁽²⁾ V článku 11 ods. 1 písm. c) sa stanovuje dôvod na udelenie výnimky to, že „špecifický liek nepredstavuje významný terapeutický prínos k existujúcim spôsobom liečby detských pacientov“.

⁽³⁾ V článku 17 ods. 1 sa stanovuje, že v stanovisku k výskumnému pediatrickému plánu sa bude uvádzať „... či očakávané liečebné účinky potvrdzujú navrhované štúdie“.

- f) dostupnosť klinicky relevantných a nových liečebných poznatkov o použití lieku v detskej populácii vedúcich k zvýšenej účinnosti alebo bezpečnosti lieku v detskej populácii;
- g) odlišný mechanizmus účinku s možnou výhodou pre detskú(-é) populáciu(-ie) z hľadiska zvýšenej účinnosti alebo bezpečnosti;
- h) existujúce spôsoby liečby nie sú uspokojivé a sú potrebné alternatívne spôsoby s očakávaným lepším pomerom prospechu a rizika;
- i) očakávané zlepšenie kvality života dieťaťa.

Keďže v počiatočnom štádiu vývoja lieku nemusia byť skúsenosti s použitím lieku v detskej populácii dostupné alebo môžu byť veľmi obmedzené, významný terapeutický prínos sa môže zakladať takisto na riadne odôvodnených a hodnoverných predpokladoch. S cieľom umožniť pediatrickému výboru uskutočniť toto posúdenie, v žiadosti by sa mali tieto predpoklady preskúmať na základe odôvodnených tvrdení a príslušnej literatúry. Ak v tomto počiatočnom štádiu vývoja lieku nie je možné významný terapeutický prínos odôvodniť, pediatrický výbor zváži podľa potreby výnimku alebo odklad.

Ak je liečebná potreba zahrnutá do zoznamu liečebných potrieb vytvoreného pediatrickým výborom v súlade s článkom 43 pediatrického nariadenia, v žiadosti musí byť uvedený odkaz na tento zoznam (¹). Ak sa žiadateľ domnieva, že navrhovaný vývoj v oblasti pediatrie napĺňa určitú liečebnú potrebu a táto liečebná potreba nie je doposiaľ obsiahnutá v zozname vytvorenom pediatrickým výborom, je potrebné poskytnúť dostatočné informácie na obsiahnutie tohto predpokladu.

2.4. Časť C: Žiadosti o výnimku pre konkrétny liek

Výnimka sa môže udeliť s ohľadom na jednu alebo viaceré konkrétne podskupiny detskej populácie, alebo na jednu alebo viacero konkrétnych liečebných indikácií alebo s ohľadom na ich kombináciu (článok 11 ods. 2 pediatrického nariadenia). V žiadostiach o výnimku pre konkrétny liek by mal byť jasne stanovený rozsah pôsobnosti v súvislosti s podskupinou detskej populácie a indikáciou.

Keďže výnimky je možné následne použiť na čiastočné alebo úplné splnenie požiadaviek uvedených v druhom pododseku článku 8 pediatrického nariadenia, spôsob podávania a liekovú formu je potrebné bližšie určiť.

2.4.1. C.1: Výnimka pre triedu

Výnimka pre konkrétny liek nie je potrebná na splnenie požiadaviek uvedených v článkoch 7 a 8 pediatrického nariadenia

(¹) V článku 43 pediatrického nariadenia sa stanovuje, že EMEA uverejní tento zoznam najneskôr 26. januára 2010.

v prípade, že sa na liečebnú indikáciu a podskupinu detskej populácie už vzťahuje výnimka pre triedu (²). Ak sa na požiadavky uvedené v článkoch 7 a 8 pediatrického nariadenia čiastočne vzťahuje výnimka pre triedu, no na splnenie požiadaviek je potrebná výnimka pre konkrétny liek, pri bližšom určení rozsahu pôsobnosti výnimky pre konkrétny liek je potrebné uviesť odkaz na výnimky pre triedu.

Spoločnosti sa vyzývajú, aby hneď ako budú mať k dispozícii nové informácie, z ktorých vyplýva, že výnimka pre triedu alebo výnimka pre konkrétny liek by sa mala preskúmať v súlade s článkom 14 ods. 2 pediatrického nariadenia, informovali o tejto skutočnosti pediatrický výbor.

2.4.2. C.2: Dôvody pre výnimku pre konkrétny liek

Dôvody pre výnimku sú stanovené v článku 11 pediatrického nariadenia.

2.4.2.1. C.2.1: Konkrétny liek alebo trieda liekov nebudú pravdepodobne účinné alebo bezpečné pre časť alebo celú detskú populáciu

V článku 11 ods. 1 písm. a) pediatrického nariadenia sa stanovuje konkrétny dôvod pre poskytnutie výnimky spočívajúci v tom, že „konkrétny liek alebo trieda liekov nebudú pravdepodobne účinné alebo bezpečné pre časť alebo celú detskú populáciu“. Vychádzajúc z uvedeného sa môže žiadosť o výnimku zakladať na dôkaze o nedostatočnej účinnosti v detskej(-ých) populácii(-iách). Vzhľadom na jednotlivé detské podskupiny by sa v žiadosti mala zohľadniť závažnosť stavu/ochorenia a dostupnosť iných metód uvedených v časti B. Je potrebné predložiť všetky dostupné dôkazy (s krížovým odkazom na informácie v časti B) opisujúce nedostatočnú účinnosť v detskej populácii ako celku alebo prípadne v jednotlivých podskupinách. Odôvodnenie by sa malo zakladať na účinkoch zaznamenaných v neklinických modeloch, štúdiách a skúškach, ak sú k dispozícii.

Odôvodnenie výnimky založené na dôkaze, že liek nie je bezpečný, sa môže líšiť v závislosti od existujúcich skúseností s liekom, keďže úplný opis profilu bezpečnosti lieku je zvyčajne k dispozícii až po uvedení lieku na trh. Odôvodnenie výnimky z uvedených dôvodov môže zahŕňať farmakologické vlastnosti lieku alebo triedy liekov, výsledky neklinických štúdií, klinické skúšky alebo údaje získané po uvedení na trh. Žiadateľ by mal bližšie určiť, či je známa nejaká konkrétna otázka súvisiaca s bezpečnosťou, alebo či v súvislosti s ňou existuje isté podozrenie.

V počiatočnom štádiu vývoja nebude neexistencia dostupných údajov o bezpečnosti alebo účinnosti v detskej populácii uznaná ako jediné odôvodnenie výnimky.

(²) Výnimky pre triedu budú uverejnené na internetovej stránke EMEA v súlade s článkom 12 a článkom 25 ods. 7 pediatrického nariadenia.

2.4.2.2. C.2.2: Ochorenie alebo stav, pre ktorý je konkrétny liek alebo trieda určená, sa vyskytuje len v dospelých populáciách

V článku 11 ods. 1 písm. b) pediatrického nariadenia sa stanovuje konkrétny dôvod pre udelenie výnimky spočívajúci v tom, že „ochorenie alebo stav, pre ktorý je konkrétny liek alebo trieda určená, sa vyskytuje len v dospelých populáciách“. Vychádzajúc z uvedeného môže odôvodnenie spočívať v podrobnom odôvodnení výskytu alebo rozšírenia ochorenia v jednotlivých populáciách. Pokiaľ ide o výnimky vzťahujúce sa na celú detskú populáciu, odôvodnenie by sa malo zamerať najmä na najskorší vek, v ktorom dochádza k prepuknutiu stavu/ochorenia. Pokiaľ ide o výnimky pre konkrétne podskupiny, odôvodnenie by sa malo zamerať na výskyt alebo rozšírenie v jednotlivých detských podskupinách vymedzených v časti B.

2.4.2.3. C.2.3: Konkrétny liek nepredstavuje významný terapeutický prínos k existujúcim spôsobom liečby detských pacientov

V článku 11 ods. 1 písm. c) pediatrického nariadenia sa stanovuje konkrétny dôvod pre udelenie výnimky spočívajúci v tom, že „špecifický liek nepredstavuje významný terapeutický prínos k existujúcim spôsobom liečby detských pacientov“. Vychádzajúc z uvedeného môže odôvodnenie pre výnimku spočívať v neexistencii významného terapeutického prínosu.

Ak sa požaduje výnimka na základe neexistencie významného terapeutického prínosu, najmä ak sú žiadosti podané skôr ako sú k dispozícii údaje z klinickej skúšky, odôvodnenie pre výnimku môže vychádzať z podrobného prediskutovania existujúcich spôsobov liečby, ako aj z extrapolácií z neklinických údajov alebo z klinických údajov pre dospelú populáciu v prípade, že sú k dispozícii.

2.5. Časť D: Výskumný pediatrický plán

2.5.1. D.1: Celková stratégia navrhovaná pre vývoj v oblasti pediatrie

Zatiaľ čo sa časť B týka celkového vývoja lieku vrátane vývojovej práce v súvislosti s dospelou populáciou a informácií o zdravotných stavoch, časť D by sa mala konkrétne zamerať na vývoj lieku pre detskú populáciu.

2.5.1.1. D.1.1: Indikácia výskumného pediatrického plánu

Je potrebné uviesť navrhovanú(-é) indikáciu(-ie) uviesť v detskej populácii na účely výskumného pediatrického plánu, ktorý sa podľa potreby vzťahuje na časť alebo na všetky podskupiny. V tejto časti by sa malo podrobne uviesť, či je liek určený na diagnostiku, prevenciu alebo liečbu príslušných ochorení/stavov.

2.5.1.2. D.1.2: Vybraná(-é) veková(-é) skupina(-y)

Výskumný pediatrický plán by sa mal vzťahovať na všetky podskupiny detskej populácie, na ktoré sa nevzťahuje výnimka. Vekové rozpätia, ktoré majú byť predmetom skúmania, musia byť zdôvodnené a môžu sa líšiť v závislosti od farmakológie lieku, prejavu daného stavu v rôznych vekových skupinách a od iných faktorov. Ak nie je odôvodnené inak, žiadosť by mala odkazovať na vekovú klasifikáciu podľa usmernenia E11 ICH/CHMP. Tieto vekové skupiny sú však rozsiahle a môžu zahŕňať rôzne úrovne zrelosti. Okrem veku môže byť klasifikácia detskej populácie založená na ďalších premenných, ako napríklad gestačný vek, pubertálne obdobie(-ia) a funkcia ľadvín.

2.5.1.3. D.1.3: Informácie o kvalite, neklinické a klinické údaje

V žiadosti by mal byť opísaný vývoj lieku vrátane farmaceutického vývoja, ktorý je významný pre vývoj v oblasti pediatrie, a jeho výsledky v prípade, že sú dostupné. Takisto je potrebné poskytnúť prehľad plánovaných štúdií na dospelých osobách. Tieto informácie môžu byť poskytnuté v podobe zhrnutia vo forme „informácií pre skúšajúceho“. Úplné správy o realizovaných neklinických a klinických štúdiách nie je potrebné poskytnúť, no na požiadanie by sa mali sprístupniť. V žiadosti by sa mali zohľadniť akékoľvek existujúce vedecké pokyny/odporúčania a zdôvodniť akékoľvek odchýlky vo vývoji.

Okrem toho by žiadosť mala zahŕňať prehľad všetkých informácií o lieku v detskej populácii s odkazom na vedeckú a lekársku literatúru alebo iné príslušné informácie, ako napríklad správy o použití inom ako určenom alebo o nepovolenom použití, o náhodnej expozícii, ako aj o známych účinkoch triedy.

2.5.2. D.2: Stratégia týkajúca sa aspektov kvality

V tomto oddiele by sa mal žiadateľ zaoberať chemickými, farmaceutickými, biologickými a biofarmaceutickými aspektmi súvisiacimi s podávaním lieku príslušným podskupinám detskej populácie. V diskusii sa zohľadní farmaceutický vývoj lieku a okrem bežných požiadaviek na farmaceutický vývoj by sa v rámci nej mali riešiť dôležité otázky, akými sú:

- potreba konkrétneho zloženia alebo aplikačných foriem s ohľadom na zvolenú(-é) vekovú(-é) skupinu(-y) a prediskutovanie prínosu zvoleného zloženia alebo aplikačnej formy,
- kvalitatívne a kvantitatívne zloženie, ak je k dispozícii,
- dostupnosť/časový rámec pre vývoj aplikačnej formy primeranej veku,
- možné problémy v súvislosti so zložením (napr. vhodnosť pomocných látok pre detskú populáciu),
- podávanie lieku podskupinám detskej populácie (napr. použitie osobitného zariadenia na podávanie, možnosť zmiešania lieku s potravou, predpokladané systémy uzáveru obalu atď.),

— prijateľnosť zloženia (vrátane chuti) – t. j. jeho „vhodnosť pre daný účel“, odôvodnená z fyzikálno-chemického, biologického a fyziologického hľadiska. V prípade, že nie je možné vyvinúť zloženie, ktoré je relevantné a prijateľné na pediatrické použitie v priemyselnom meradle, je potrebné v žiadosti uviesť, ako sa má v prípade potreby uľahčiť predpísaná príprava individuálneho pediatrického zloženia pripraveného na použitie.

Doplnenie pediatrickej indikácie môže mať za následok potrebu novej liekovej formy alebo nového obsahu liečiva, napríklad tekutiny namiesto tablety, alebo tablety s novým obsahom liečiva, keďže existujúca lieková forma alebo obsah nemusia byť vhodné na použitie v celej alebo časti príslušnej detskej populácie. To znamená, že vhodnosť existujúcich liekových foriem/obsahov liečiva by mala byť vo výskumnom pediatrickom pláne vždy prediskutovaná. Pozornosť by sa mala venovať akýmkoľvek etnickým alebo kultúrnym rozdielom týkajúcim sa spôsobu podávania, prijateľných aplikačných foriem a pomocných látok.

2.5.3. D.3: Stratégia týkajúca sa neklinických aspektov

Tento oddiel by sa mal zaoberať stratégiou neklinického vývoja, ktorý je potrebný okrem klasického neklinického vývoja alebo už existujúcich údajov. Ak sa údaje o bezpečnosti pre človeka a predchádzajúce štúdie na zvieratách nepovažujú za dostatočné na zabezpečenie vhodného profilu bezpečnosti v určenej detskej vekovej skupine, je potrebné v jednotlivých prípadoch zvážiť štúdie na mladých zvieratách. Do úvahy je potrebné vziať ďalej uvedené prvky, pričom sa zohľadnia existujúce vedecké pokyny:

— farmakológia:

- potreba overenia koncepcie na použitie v detskej populácii, napríklad pomocou neklinických modelov *in vitro* a/alebo *in vivo*,
- potreba farmakodynamických štúdií (napr. stanovenie vzťahu dávky pre farmakodynamický cieľ, ak existuje spoľahlivý model u zvierat na odôvodnenie výberu najvhodnejšieho druhu pre možné štúdie na mladých zvieratách),
- potreba farmakológie bezpečnosti (štúdie používajúce neklinické modely *in vitro* a/alebo *in vivo* na preskúmanie konkrétnej funkcie fyziologického systému),

— farmakokinetika:

- potreba osobitných štúdií, ktorými sa odôvodní výber najvhodnejšieho druhu pre možné štúdie na mladých zvieratách,

— toxikológia:

- potreba osobitných štúdií o toxicite, vrátane toxikokinetiky u mladých zvierat,
- potreba štúdií o toxicite so zreteľom na konkrétne ciele, napr. neurotoxicita, imunotoxicita alebo nefrotoxicita v určitom vývojom štádiu,

- potreba dodatočných štúdií lokálnej tolerancie, napr. pre aplikačné formy na lokálnu aplikáciu.

2.5.4. D.4: Stratégia týkajúca sa klinických aspektov

V tomto oddiele by sa žiadateľ mal zaoberať a odôvodniť stratégiu pre klinický vývoj v oblasti pediatrie vo vzťahu k bežnému vývoju (vrátane vývoja pre dospelú populáciu a vo vzťahu k existujúcim údajom).

V tomto oddiele by sa mal predstaviť celkový klinický prístup na podporu vývoja lieku pre indikácie a vekovú(-é) podskupinu(-y) výskumného pediatrického plánu. Je potrebné zahrnúť rozhodujúce aspekty plánu štúdie a predstaviť silné stránky a obmedzenia navrhovaného klinického vývoja. Je potrebné zaoberať sa relevantnosťou cieľov podľa veku (skutočný plán každej jednotlivé štúdie je potrebné opísať v oddiele D.5). Je potrebné uviesť podrobnosti o zložení, ktoré sa má použiť, a stanoviť plány na prepojenie medzi jednotlivými zloženiami.

V stratégii žiadosti by sa mala prediskutovať možná extrapolácia z údajov pre dospelú populáciu na detských pacientov, ako aj zo starších vekových skupín na mladšie. Je potrebné objasniť vzájomný vzťah (pokiaľ ide o spoločné štúdie, údaje a lehoty) medzi vývojom v dospelých a detskej populácii.

V žiadosti je potrebné odôvodniť dávkovanie, zloženie(-ia) a spôsob(-y) podávania. Z diskusie musí vyplývať, ktoré údaje sú potrebné na uskutočnenie štúdií, aby bolo možné zrealizovať prepojenie s načasovaním štúdií v rámci celkového plánu vývoja.

V žiadosti je potrebné preukázať odôvodnenie, že subjekty, ktoré sa majú zaradiť do skúšok, sú reprezentatívne so zreteľom na populáciu, pre ktorú sa budú lieky používať. Podľa možnosti by sa skúšky mali realizovať v čo možno najmenej citlivých skupinách (t. j. uprednostniť dospelé osoby pred deťmi a staršie deti pred mladšími). Ak výsledky nie je možné extrapolovať na mladšie skupiny, je potrebné to odôvodniť.

Je potrebné zohľadniť tieto aspekty, pokiaľ sú relevantné:

— farmakodynamické štúdie:

- farmakodynamické rozdiely medzi dospelou a detskou populáciou (napr. vplyv dozrievania receptorov a/alebo systémov),
- extrapolácia z iných populácií (z dospelých populácie a/alebo zo staršej detskej vekovej skupiny), prípadne aj použitie farmakodynamického modelovania,
- potreba osobitných štúdií pre určité vekové skupiny,
- prediskutovanie prípadných biomarkerov pre farmakokinetiku/farmakodynamiku,
- uplatnenie farmakodynamického prístupu najmä v prípade, ak nie je možné farmakokinetiku merať,

- farmakokinetické štúdie:
 - možnosť extrapolovať účinnosť a bezpečnosť z dospelých populácie alebo staršej vekovej skupiny na základe farmakokinetiky,
 - možnosť použitia malého počtu vzoriek pre farmakokinetiku,
 - použitie farmakokinetických/farmakodynamických štúdií na preklenutie účinnosti a bezpečnosti pri dospelých osobách alebo v staršej vekovej skupine,
 - možnosť podporiť farmakokinetiku v určitých vekových skupinách pomocou informácií alebo extrapolovať farmakokinetiku z ostatných populácií,
 - prediskutovanie vekových skupín, pre ktoré sú potrebné rozsiahlejšie štúdie, napr. kvôli očakávanej vysokej kinetickej variabilite,
 - použitie populačnej farmakokinetiky,
 - možnosť extrapolácie vzájomného pôsobenia, zhoršenia funkcie orgánov a účinkov farmakogenetiky a potreba osobitných štúdií,
- štúdie účinnosti a bezpečnosti:
 - prediskutovanie potreby osobitných štúdií zameraných na stanovenie primeraného množstva liečiva,
 - prediskutovanie relevantných otázok k navrhovaným štúdiám, napríklad použitie placebo alebo aktívnej kontroly, primeranosť cieľov so zreteľom na vek, použitie náhradných markerov, použitie alternatívneho plánu štúdie a analýzy, možná potreba krátkodobej a dlhodobej bezpečnosti a možné riziká podľa vekových skupín,
 - ak pre liek, ktorý už je registrovaný na použitie v dospelých populácii, existuje schválený plán riadenia rizík EÚ, je potrebné pri vypracovaní výskumného pediatrického plánu vziať do úvahy všetky prípadné činnosti na zníženie rizika vhodné pre detskú populáciu. Ak v pláne riadenia rizík EÚ existujú štúdie farmakovigilancie, ktoré zahŕňajú detskú populáciu, je takisto potrebné na ne vo výskumnom pediatrickom pláne uviesť krížový odkaz.

Vo výskumnom pediatrickom pláne je vždy potrebné prediskutovať potrebu štúdií dlhodobej bezpečnosti v detskej populácii. Ak sa takéto štúdie považujú za nevyhnutné, je potrebné uviesť podrobnosti takisto v pláne riadenia rizík v EÚ (alebo v jeho aktualizácii) predloženom v čase podania žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, v zásade však nebudú súčasťou schváleného výskumného pediatrického plánu.

Na záver je potrebné prediskutovať opatrenia, ktoré sú navrhované na ochranu detskej populácie počas vývoja, napríklad použitie menej invazívnych metód, využitie výboru pre kontrolu bezpečnosti a údajov pre určité štúdie a záležitosti súvisiace s uskutočniteľnosťou navrhovaných štúdií (napr. nábor alebo množstvo odobraných vzoriek krvi v porovnaní s objemom krvi).

2.5.5. D.5: Opatrenia týkajúce sa vývoja pre detskú populáciu

Je potrebné uviesť, že tento oddiel spolu s oddielom D.5.1 a časťou E je rozhodujúci pri vypracovaní stanoviska pediatrického výboru a následne rozhodnutia EMEA o výskumnom pediatrickom pláne.

2.5.5.1. D.5.1: Celková súhrnná tabuľka všetkých plánovaných a/alebo prebiehajúcich neklinických a klinických štúdií

Hoci sa pripúšťa, že navrhované načasovanie opatrení vo výskumnom pediatrickom pláne bude pozostávať z odhadov, najmä pokiaľ ide o lieky v počiatočnom štádiu vývoja, je potrebné uviesť, že tento oddiel je rozhodujúci pre vypracovanie stanoviska pediatrického výboru a následne rozhodnutia EMEA o výskumnom pediatrickom pláne.

Do žiadosti by sa mala zahrnúť tabuľka poskytujúca prehľad o všetkých plánovaných a/alebo prebiehajúcich opatreniach v rámci detskej populácie.

V tejto tabuľke by mali byť uvedené lehoty pre opatrenia obsiahnuté vo výskumnom pediatrickom pláne. Dôraz by sa mal obzvlášť klásť na načasovanie opatrení vo výskumnom pediatrickom pláne v porovnaní s vývojom pre dospelé osoby, ako je uvedené napríklad v usmernení E11 ICH/CHMP. Je potrebné poskytnúť predpokladané načasovanie žiadostí o povolenie na uvedenie na trh, na ktoré sa vzťahujú články 7, 8 a 30 pediatrického nariadenia, a načasovanie opatrení vo výskumnom pediatrickom pláne by malo odkazovať na tieto žiadosti. V žiadosti je potrebné navrhnúť lehoty pre začatie a ukončenie jednotlivého opatrenia vrátane konkrétnych dátumov. V návrhu žiadosti by mala byť zahrnutá primeraná lehota na nepredvídané okolnosti so zreteľom na ukončenie, analýzu a podanie správ o štúdiách, ktoré majú byť do žiadosti zahrnuté.

2.5.5.2. D.5.2: Prehľad jednotlivých plánovaných a/alebo prebiehajúcich štúdií a krokov vo farmaceutickom vývoji

Štúdie, ktoré by mali byť uvedené v tejto časti, sú do veľkej miery závislé od navrhovanej stratégie uvedenej v oddiele D.2 a preto nie sú príklady uvedené ďalej úplné.

Ak je základom lieku na pediatrické použitie registrovaný liek pre dospelé osoby s jednoduchým znížením obsahu liečiva alebo zníženým podávaným množstvom, môžu byť v rámci výskumného pediatrického plánu štúdie farmaceutického vývoja minimálne. V opačnom prípade, ak je stratégiou vytvorenie novej liekovej formy (napr. nová aplikačná forma alebo nový spôsob podávania), potom budú pravdepodobne musieť byť potrebné štúdie farmaceutického vývoja rozsiahlejšie. V každom prípade sa v štádiu žiadosti o povolenie na uvedenie na trh budú na potvrdenie uniformity a stálosti procesu a lieku požadovať všetky štúdie farmaceutického vývoja. Usmernenia agentúry v tejto oblasti sú k dispozícii a je potrebné ich preštudovať s cieľom rozhodnúť, ktoré štúdie môžu byť relevantné v rámci stratégie navrhovanej v oddiele D.2.

Navrhované štúdie osobitného významu pre vývoj liekov na pediatrické použitie môžu zahŕňať:

- zlučiteľnosť a stálosť, pokiaľ ide o prítomnosť príslušných bežných potravín a nápojov, najmä ak sú potraviny použité na uľahčenie podávania aplikačnej formy,
- zlučiteľnosť so systémami podávania, napr. zdravotnícke pomôcky,
- maskovanie chuti alebo chuť.

2.5.5.3. D.5.3: Prehľad/náčrt protokolu každej z plánovaných a/alebo prebiehajúcich neklinických štúdií

Na primerané opísanie štúdie sú potrebné dostatočne podrobné informácie, napríklad:

- druh štúdie,
- cieľ/ciele,
- testovaný systém/druhy,
- spôsob podávania,
- trvanie dávkovania.

2.5.5.4. D.5.4: Prehľad/náčrt protokolu každej z plánovaných a/alebo prebiehajúcich klinických štúdií alebo skúšok

Ďalej uvedené informácie je potrebné uviesť v závislosti od štúdie a štádia vývoja lieku:

- druh štúdie,
- plán štúdie,
- druh kontroly (placebo alebo aktívna kontrola s dávkou, ktorá sa má použiť) a odôvodnenie,
- miesto (regióny),
- testovaný(-é) liek(-y), režim dávkovania, spôsob podávania,
- cieľ/ciele štúdie,
- počet subjektov (M/Ž), vek, počet osôb vo vekových skupinách podľa ICH alebo inej relevantnej vekovej skupine,
- trvanie liečby vrátane trvania pozorovania po skončení liečby,
- hlavné kritériá zaradenia/vylúčenia,
- parametre alebo ciele (primárne, sekundárne),
- veľkosť vzorky (viac či menej podrobné údaje podľa potreby),
- výpočet sily: opis očakávaného rozsahu účinku,
- možnosti v prípade problémov s náborom, priebežné analýzy a pravidlá pre zastavenie,
- štatistické metódy (štatistické metódy použité na porovnanie skupín za účelom prvého výsledku a ďalších analýz v prípade potreby).

2.6. Časť E: Žiadosti o odklad

Podľa článku 20 ods. 1 pediatrického nariadenia je možné súčasne s predložením výskumného pediatrického plánu podať žiadosť o odklad začatia alebo ukončenia niektorých alebo všetkých opatrení ustanovených v tomto pláne.

S odkazom na lehoty uvedené v oddiele D.5.1 musí každá žiadosť o odklad začatia alebo ukončenia opatrení jasne uvádzať, ktorej indikácie, ktorého spôsobu podávania a ktorej liekovej formy sa odklad lehoty týka. Pri predkladaní žiadosti o odklad by v žiadosti mala byť uvedená veková skupina, ktorej sa odklad týka. Pri lehotách by sa mal uviesť konkrétny mesiac a rok. Lehoty je takisto možné vyjadriť vo vzťahu k vývoju v rámci dospeljej populácie.

Žiadosti o odklad by mali byť odôvodnené na základe vedeckých a technických dôvodov alebo dôvodov súvisiacich s verejným zdravím, pričom v pediatrickom nariadení sa vyžaduje, aby sa odklad udelil, ak:

- je vhodné pred začatím štúdií na detskej populácii vykonať štúdie na dospelých osobách,
- budú štúdie na detskej populácii trvať dlhšie ako vykonanie štúdií na dospelých osobách.

Ďalším príkladom vedeckého a technického odôvodnenia odkladu môže byť prípad, keď sa dodatočné neklinické údaje považujú za nevyhnutné alebo keď významné problémy súvisiace s kvalitou bránia v súčasnosti vo vývoji príslušného(-ých) zloženia(-í).

2.7. Časť F: Prílohy

Prílohy k žiadosti by mali zahŕňať tieto doklady, pokiaľ sú k dispozícii:

- publikácie (t. j. uverejnená literatúra),
- informácie pre skúšajúceho,
- posledný schválený plán riadenia rizík v EÚ pre liek, ktorý už je registrovaný.

2.8. Zmena schváleného výskumného pediatrického plánu

Výskumné pediatrické plány by sa mali predkladať včas počas vývoja lieku, aby bol v prípade potreby dostatok času na uskutočnenie štúdií v detskej populácii pred predložením žiadosti o povolenie na uvedenie na trh. Takéto včasné predloženie výskumného pediatrického plánu zabezpečí včasný dialóg medzi žiadateľom a pediatrickým výborom. Keďže vývoj liekov je dynamický proces, ktorý závisí od výsledku prebiehajúcich štúdií, v článku 22 pediatrického nariadenia sa stanovuje, že v prípade potreby je možné schválený plán zmeniť⁽¹⁾.

⁽¹⁾ V článku 22 pediatrického nariadenia sa stanovuje, že „Ak po rozhodnutí, ktorým sa schválil výskumný pediatrický plán, narazí žiadateľ na ťažkosti pri jeho vykonávaní, kvôli ktorým nie je možné plán vykonať, alebo kvôli ktorým sa stane neaktuálnym, môže žiadateľ pediatrickému výboru navrhnúť zmeny, alebo požiadať o odklad alebo výnimku na základe podrobného odôvodnenia. (...)“.

Predloženie žiadosti s cieľom navrhnúť zmeny výskumného pediatrického plánu, žiadosti o odklad alebo žiadosti o výnimku bude obzvlášť dôležité v prípade, že by nové informácie mohli mať dopad na povahu alebo načasovanie jedného z hlavných opatrení explicitne zdôraznených v rozhodnutí EMEA o výskumnom pediatrickom pláne.

V prípade žiadosti o zmenu výskumného pediatrického plánu musí mať obsah žiadosti rovnakú štruktúru ako žiadosť o schválenie pôvodného výskumného pediatrického plánu, pričom sa vyplnia iba príslušné oddiely na doloženie zmeny. V žiadosti by mal byť uvedený odkaz na predchádzajúce rozhodnutie o výskumnom pediatrickom pláne.

3. ODDIEL 2: VYKONÁVANIE KONTROLY SÚLADU

Požiadavky stanovené v článkoch 7 a 8 pediatrického nariadenia, ako aj žiadosti o povolenie na uvedenie na trh lieku na pediatrické použitie (stanovené v článku 30 pediatrického nariadenia) sú predmetom kontrol súladu vykonávaných príslušnými orgánmi. Tieto kontroly súladu sú opísané v článkoch 23 a 24 pediatrického nariadenia. V článku 23 sa stanovuje termín kontroly súladu, možnosť poskytnúť stanovisko pediatrického výboru k súladu a objasňuje sa, kedy a kto môže o takéto stanovisko požiadať. V súlade s druhým pododsekom ods. 3 článku 23 členské štáty zohľadnia stanovisko pediatrického výboru. V článku 23 sa nestanovuje opätovné preskúmanie stanoviska pediatrického výboru k súladu.

Úroveň súladu kontrolujú príslušné orgány v dvojstupňovom procese:

- ako prvý krok je podľa článku 23 súlad kontrolovaný pri potvrdení žiadostí podľa článkov 7, 8 a 30 pediatrického nariadenia. Nesúlad týchto žiadostí bude viesť k nepotvrdeniu žiadosti,
- ako druhý krok povedie v súlade s článkom 24 pediatrického nariadenia zistenie nesúladu pri vedeckom posudzovaní platnej žiadosti k tomu, že v rozhodnutí o povolenie na uvedenie na trh nebude zahrnuté vyhlásenie o súlade uvedené v článku 28 ods. 3 a liek nebude oprávnený na odmeny a stimuly stanovené v článkoch 36, 37 a 38 pediatrického nariadenia.

Pri určení súladu podľa oboch uvedených krokov sa bude zisťovať:

- či sa dokumenty predložené v súlade s článkom 7 ods. 1 pediatrického nariadenia vzťahujú na všetky podskupiny detskej populácie,
- pri žiadostiach spadajúcich do rozsahu pôsobnosti článku 8 pediatrického nariadenia, či sa dokumenty predložené v súlade s článkom 7 ods. 1 vzťahujú na súčasné a nové indikácie, liekové formy a spôsoby podávania, a
- pri liekoch so schváleným výskumným pediatrickým plánom, či boli všetky opatrenia uvedené v tomto pláne (štúdie, skúšky, lehoty) navrhované na posúdenie kvality, bezpečnosti a účinnosti lieku vo všetkých príslušných

podskupinách detskej populácie, vrátane všetkých opatrení na úpravu zloženia lieku s cieľom zabezpečiť, aby jeho používanie bolo v jednotlivých podskupinách detskej populácie vhodnejšie, ľahšie, bezpečnejšie alebo účinnejšie, vykonané v súlade s rozhodnutím o výskumnom pediatrickom pláne.

Ak je potrebné pediatrický vývoj zastaviť napríklad z dôvodu bezpečnosti, je potrebné požiadať o zmenu výskumného pediatrického plánu alebo podať žiadosť o výnimku. Akékoľvek zmeny výskumného pediatrického plánu by sa mali vykonať pred podaním žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.

Ak sa v čase hodnotenia údajov získaných na základe schváleného výskumného pediatrického plánu preukáže, že štúdie neboli vykonané v súlade s rozhodnutím o výskumnom pediatrickom pláne, súlad nebude potvrdený a v rozhodnutí o povolení na uvedenie na trh nebude zahrnuté vyhlásenie o súlade uvedené v článku 28 ods. 3 pediatrického nariadenia.

Súlad je možné posúdiť iba vtedy, ak sú poskytnuté úplné správy o štúdiách. S cieľom uľahčiť prácu príslušných orgánov a prípadne pediatrického výboru pri vypracovaní stanoviska k súladu sa odporúča v čase podania žiadosti predložiť správu o súlade. Ak si žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh alebo o zmenu vyžiadal pred predložením žiadosti stanovisko pediatrického výboru v súlade s článkom 23 ods. 2 písm. a), k žiadosti sa pripojí kópia tohto stanoviska, ako je uvedené v článku 23 ods. 2 posledný pododsek.

Pokiaľ ide o lieky, ktoré spadajú do rozsahu pôsobnosti článku 7 alebo článku 8, správa o súlade by mala vo forme tabuľky uvádzať ako sa dokumenty uvedené v článku 7 ods. 1 pediatrického nariadenia vzťahujú na jednotlivé podskupiny detskej populácie, a pokiaľ ide o žiadosti, ktoré spadajú do článku 8 pediatrického nariadenia, ako sa vzťahujú na súčasné a nové indikácie, liekové formy a spôsoby podávania. Je potrebné zahrnúť osobitnú tabuľku vzťahujúcu sa na rozhodnutie o výskumnom pediatrickom pláne, na stanovisko žiadateľa o povolenie na uvedenie na trh alebo zmenu, pokiaľ ide o súlad s hlavnými prvkami, a v prípade predloženia spolu so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh, pre každý hlavný prvok výskumného pediatrického plánu je potrebné uviesť krížový odkaz na miesto v príslušnom module v tejto žiadosti o povolenie na uvedenie na trh. V prípade zmien vo výskumnom pediatrickom pláne by sa tabuľka mala zakladať na poslednom rozhodnutí agentúry.

Je potrebné uviesť, že:

- príslušný kompetentný orgán alebo agentúra vykoná podrobnú kontrolu každého hlavného prvku rozhodnutia EMEA o výskumnom pediatrickom pláne v porovnaní s tým, čo bolo v skutočnosti predložené,
- keďže rozhodnutie o výskumnom pediatrickom pláne bude pre každé jednotlivé opatrenie zahŕňať minimálne významné prvky, žiadateľ o povolenie na uvedenie na trh alebo o zmenu musí dodržať každú položku,

- ak rozhodnutie EMEA o výskumnom pediatrickom pláne zahŕňa opatrenia, v ktorých sa používa podmieňovací spôsob, napr. „mohol by“ alebo „ako je“, je možné súlad potvrdiť aj v prípade, že opatrenia neboli dodržané tak ako sa navrhovalo,
- v prípade stanoviska pediatrického výboru k súladu podľa článku 23 pediatrického nariadenia budú v stanovisku jasne uvedené dôvody týkajúce sa uznania alebo neuznania súladu.

Ak výskumný pediatrický plán neobsahuje žiadnu štúdiu ukončenú pred nadobudnutím účinnosti nariadenia (ES) č. 1901/2006, vyhlásenie o súlade uvedené v článku 28 ods. 3 pediatrického nariadenia bude znieť takto: „Vývoj tohto lieku je v súlade so všetkými opatreniami v schválenom výskumnom pediatrickom pláne (referenčné číslo). Na účely uplatňovania článku 45 ods. 3 nariadenia (ES) č. 1901/2006 boli všetky štúdie v schválenom výskumnom pediatrickom pláne (referenčné číslo) ukončené po nadobudnutí účinnosti uvedeného nariadenia“.

Ak výskumný pediatrický plán obsahuje niektoré štúdie dokončené pred nadobudnutím účinnosti nariadenia (ES) č. 1901/2006, vyhlásenie o súlade uvedené v článku 28 ods. 3 pediatrického nariadenia bude znieť takto: „Vývoj tohto lieku je v súlade so všetkými opatreniami uvedenými v schválenom výskumnom pediatrickom pláne (referenčné číslo). Na účely uplatňovania článku 45 ods. 3 nariadenia (ES) č. 1901/2006 boli významné štúdie v schválenom výskumnom pediatrickom pláne ukončené po nadobudnutí účinnosti uvedeného nariadenia“.

4. ODDIEL 3: KRITÉRIÁ HODNOTENIA VÝZNAMU ŠTÚDIÍ ZAČATÝCH PRED NADOBUDNUTÍM ÚČINNOSTI PEDIATRICKÉHO NARIADENIA A UKONČENÝCH PO NADOBUDNUTÍ ÚČINNOSTI TOHTO NARIADENIA

4.1. Súvislosti

Na to, aby štúdie začaté pred nadobudnutím účinnosti pediatrického nariadenia (!) mohli tvoriť základ pre udelenie odmien a stimulov podľa článkov 36, 37 a 38 pediatrického nariadenia, musia byť ukončené po nadobudnutí účinnosti tohto nariadenia a musia byť považované za významné (článok 45 ods. 3 pediatrického nariadenia).

Vo vyhlásení o súlade uvedenom v článku 28 ods. 3 pediatrického nariadenia sa bude uvádzať, či sú štúdie obsiahnuté vo výskumnom pediatrickom pláne, ktoré začali pred nadobudnutím účinnosti nariadenia a ukončené po nadobudnutí účinnosti tohto nariadenia, považované za významné v zmysle článku 45 ods. 3 pediatrického nariadenia.

4.2. Kritériá hodnotenia

Vo všeobecnosti sa význam štúdií stanovuje skôr podľa klinického významu údajov získaných pre detskú populáciu ako

podľa počtu štúdií. Vo výnimočných prípadoch je možné považovať súbor nevýznamných štúdií za významný, pokiaľ sa očakáva, že výsledky ako celok poskytnú dôležité a klinicky významné informácie.

Na to, aby splnili podmienky pre udelenie odmien a stimulov podľa článkov 36, 37 a 38 musia byť významné štúdie ukončené po nadobudnutí účinnosti pediatrického nariadenia. Štúdia sa považuje za ukončenú potom, ako sa uskutočnila posledná návšteva posledného pacienta, ako sa predpokladá v poslednej verzii protokolu (predloženého príslušným orgánom), ktorá prebehla po nadobudnutí účinnosti pediatrického nariadenia. Neukončené predĺženie štúdií spočívajúce v pokračovaní liečby pacientov zaradených do štúdie sa nepovažuje za štúdiu pokračujúcu po nadobudnutí účinnosti nariadenia, pokiaľ predĺženie nebolo súčasťou protokolu predloženého príslušným kompetentným orgánom.

Agentúra alebo príslušný orgán posúdi význam každej štúdie navrhovanej vo výskumnom pediatrickom pláne jednotlivo. Ďalej uvedené príklady sú však poskytnuté ako pomôcka pri posudzovaní významu štúdií.

Tieto druhy štúdií sa vo všeobecnosti považujú za významné:

1. porovnávacie štúdie účinnosti (náhodná/aktívna kontrola alebo placebo);
2. štúdie zamerané na stanovenie primeranej dávky;
3. výhľadové štúdie o klinickej bezpečnosti, ak sa očakáva, že výsledky významne prispievajú k bezpečnému použitiu lieku v detskej populácii (zahŕňa to štúdiu rastu a vývoja);
4. štúdie zamerané na získanie nového zloženia primeraného veku, pokiaľ sa očakáva, že zloženie bude mať klinický význam pre bezpečné a účinné použitie lieku v detskej populácii;
5. farmakokinetické/farmakodynamické štúdie: adekvátne podložené farmakokinetické/farmakodynamické klinické štúdie, ak je pravdepodobné, že poskytnú významné údaje, ktoré zamedzia potrebe štúdie klinickej účinnosti, a ušetria tak počet detí, ktoré by museli byť predmetom rozsiahlejšej skúšky.

Aby boli štúdie považované za významné, musia sa zvyčajne vzťahovať na všetky podskupiny detskej populácie, ktoré sú postihnuté daným stavom, v prípade že nie sú k dispozícii dostatočné údaje a nebola udelená výnimka. V závislosti od prípadu je však možné štúdie uskutočnené v jedinej podskupine detskej populácie považovať za významné, ak sú dostatočne rozsiahle alebo ak významne prispievajú k liečbe detí, alebo ak sú uskutočnené v podskupine považovanej za mimoriadne náročné pre uskutočnenie štúdie, napríklad u novorodencov. Ak už sú k dispozícii dostatočné údaje pre jednu alebo viac podskupín detskej populácie, je potrebné zamedziť duplikácii štúdií a nepotrebné štúdie sa preto nebudú považovať za významné.

(!) 26. január 2007.