

II

(Meddelanden)

MEDDELANDEN FRÅN EUROPEISKA UNIONENS INSTITUTIONER OCH
ORGAN

KOMMISSIONEN

Meddelande från kommissionen – Riktlinjer för format och innehåll för ansökningar om godkännande eller ändring av ett pediatrikt provningsprogram, begäran om undantag eller uppskov, kontroll av överensstämmelse samt kriterier för att utvärdera betydande studier

(2008/C 243/01)

1. INLEDNING

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrik användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004⁽¹⁾ (nedan kallad *förordningen om läkemedel för pediatrik användning*) trädde i kraft den 26 januari 2007. Förordningen syftar till att underlätta utvecklingen av och tillgängligheten till läkemedel avsedda för behandling av barn, att säkerställa att dessa läkemedel är föremål för högkvalitativ forskning och på ett lämpligt sätt godkänns för användning på barnpopulationen samt att förbättra den information som finns tillgänglig om användning av läkemedel på olika barnpopulationer.

Dessa mål bör uppnås utan att barnpopulationen utsätts för onödiga kliniska prövningar och utan att godkännandet av läkemedel för andra ålderspopulationer fördröjs. För att målen ska kunna uppfyllas ställer förordningen om läkemedel för pediatrik användning ett antal krav på läkemedelsindustrin i samband med utvecklingen av läkemedel avsedda för barn, samtidigt som belöningar och incitament erbjuds som gör att det ligger i läkemedelsindustrins intresse att fullt ut följa de krav som gäller för prövningar på barn. Genom förordningen om läkemedel för pediatrik användning införs ett nytt slags godkännande för försäljning, godkännande för försäljning för pediatrik användning (PUMA), som ett incitament för utveckling av generiska läkemedel avsedda för barn. Genom förordningen inrättas också ett ramverk för dess tillämpning, inklusive pediatrika kommittén vid Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *myndigheten* eller EMEA).

Enligt artikel 10 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ger denna riktlinje närmare regler för format och

innehåll som ska gälla för ansökningar om godkännande eller ändring av ett pediatrikt provningsprogram och för begäran om undantag eller uppskov. Riktlinjen fastställer också hur den kontroll av överensstämmelsen som avses i artikel 23 och artikel 28.3 i förordningen⁽²⁾ ska genomföras. Slutligen tillhandahåller riktlinjen enligt artikel 45.4 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning kriterier för bedömningen av huruvida studier som har inlett före och slutförts efter förordningens ikraftträdande är betydande⁽³⁾.

Definitioner som har relevans för denna riktlinje finns i direktiv 2001/83/EG, i direktiv 2001/20/EG, i förordning (EG) nr 141/2000 samt i förordningen om läkemedel för pediatrik användning. Dessutom används i denna riktlinje nedanstående begrepp och definitioner.

- a) **Tillstånd:** alla avvikelser från det normala med avseende på kroppslig struktur eller funktion vilka yttrar sig som en uppsättning tecken och symptom (normalt en allmänt vedertagen sjukdom eller ett allmänt vedertaget syndrom).
- b) **Indikation enligt ett pediatrikt provningsprogram:** den föreslagna indikationen eller de föreslagna indikationerna hos barnpopulationen som gäller för det pediatrika provningsprogrammets syfte vid tidpunkten för inlämnandet av provningsprogrammet. Det ska anges om läkemedlet är avsett för diagnos, prevention eller behandling av ett tillstånd.

⁽²⁾ Enligt artikel 10 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning gäller följande: "I samråd med medlemsstaterna, myndigheten och andra berörda parter ska kommissionen fastställa de närmare regler för format och innehåll som ska gälla för ansökningar om godkännande eller ändring av ett pediatrikt provningsprogram och för begäran om undantag eller uppskov för att de ska anses giltiga, samt för genomförande av den kontroll av överensstämmelsen som avses i artikel 23 och artikel 28.3".

⁽³⁾ Enligt artikel 45.4 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning gäller följande: "Kommissionen ska i samråd med myndigheten utarbeta riktlinjer för att fastställa kriterier för bedömningen av huruvida de utförda studierna är betydande i enlighet med punkt 3".

⁽¹⁾ EGT L 378, 27.12.2006, s. 1.

- c) **Föreslagen terapeutisk indikation:** den terapeutiska indikation för vuxna och/eller barnpopulationer som föreslås i det pediatrika prövningsprogrammet vid tidpunkten för inlämnandet av programmet.
- d) **Godkänd terapeutisk indikation:** den terapeutiska indikation för vuxna och/eller barnpopulationer som ingår i godkännandet för försäljning. Denna följer av bedömningen av de kvalitets-, säkerhets- och effektdata som inlämnas tillsammans med ansökningen om godkännande för försäljning.
- e) **Åtgärder:** enligt begreppets användning i artikel 15.2 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning inkluderar studier, prövningar, data och farmaceutisk utveckling som föreslås för framtagning av ny vetenskaplig information som syftar till att säkerställa att data tas fram som klargör på vilka villkor ett läkemedel kan godkännas för behandling av barnpopulationen, inklusive utveckling av åldersanpassade formuleringar för undergrupper av barnpopulationen som leder av tillståndet enligt den närmare beskrivningen i det pediatrika prövningsprogrammet.

2. AVSNITT 1: FORMAT OCH INNEHÅLL FÖR ANSÖKNINGAR OM GODKÄNNANDE ELLER ÄNDRING AV ETT PEDIATRISKT PRÖVNINGSPROGRAM OCH FÖR BEGÄRAN OM UNDANTAG ELLER UPPSKOV

2.1 Allmänna principer och format

Det anses givet att den mängd tillgänglig information som har relevans för ansökningar om godkännande eller ändring av ett pediatrikt prövningsprogram och för begäran om undantag eller uppskov skiljer sig väsentligt beroende på om ett läkemedel befinner sig i en tidig klinisk utvecklingsfas eller redan har godkänts för försäljning och undersöks med avseende på ny eller utökad användning. Eftersom samma format för ansökningar för pediatrika prövningsprogram, undantag och uppskov ska användas oavsett produktutvecklingsfas kommer det inte alltid att vara möjligt att tillhandahålla fullständiga uppgifter i vissa delar av ansökningen. Frånvaron av data ska i tillämpliga fall anges i relevant avsnitt. All information som är relevant för utvärderingen av det pediatrika prövningsprogrammet eller av begäran om undantag eller uppskov ska dock inkluderas i ansökningen, oavsett om den är positiv eller negativ för läkemedlet. Detta inbegriper närmare uppgifter om ofullständiga eller avbrutna farmakotokologiska tester eller kliniska studier eller prövningar gällande läkemedlet och/eller slutförda prövningar avseende indikationer som inte omfattas av ansökningen.

Samma format för ansökningen ska användas oavsett om den gäller godkännande av ett pediatrikt prövningsprogram, ett undantag, ett uppskov eller en kombination därav. Olika delar av ansökningen tillhandahålls för att uppfylla olika typer av begäranden, enligt nedan:

- Del A: Administrativa upplysningar och produktinformation
- Del B: Övergripande utveckling av läkemedlet, inklusive uppgifter om tillstånd
- Del C: Ansökningar om produktspecifika undantag
- Del D: Pediatrikt prövningsprogram

— Del E: Ansökningar om uppskov

— Del F: Bilagor

Eftersom samma ansökningsformat används kommer vissa delar av ansökningsformuläret inte att vara tillämpliga för vissa typer av ansökningar.

Enligt artikel 7.2 ska alla undergrupper av barnpopulationen omfattas av samma ansökning med antingen ett undantag eller ett pediatrikt prövningsprogram (med eller utan uppskov). Ansökningar för produkter som omfattas av artikel 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska inbegripa gällande och nya indikationer, läkemedelsformer och administreringsvägar. I detta fall ska ansökningen innehålla ett fullständigt pediatrikt prövningsprogram. På motsvarande sätt gäller att endast ett fullständigt pediatrikt prövningsprogram ska ingå i ansökningen om syftet är samtidig utveckling för flera indikationer.

Barnpopulationen är enligt definitionen i artikel 2 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning "den del av befolkningen som är mellan 0 (från födseln) och 18 år". Därmed avses upp till men inte inklusive 18-åringar. Barnpopulationen omfattar flera undergrupper som definieras exempelvis i internationella riktlinjer (!): prematura och nyfödda från 0 till 27 dagars ålder, spädbarn och småbarn från 1 till 23 månaders ålder, barn från 2 till 11 års ålder och ungdomar från 12 till 18 års ålder. När det anses mer ändamålsenligt att använda andra undergrupper kan detta dock godkännas, men valet av undergrupper ska förklaras och motiveras.

En rekommendation vid utformningen av prövningsprogram för godkännanden för försäljning av läkemedel för pediatrik användning är att man för varje undergrupp av barnpopulationen bedömer huruvida det kan finnas ett behandlingsbehov.

För att underlätta själva inlämnandet av ansökningar tillhandahåller Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) online-formulär som följer denna riktlinjes upplägg (formulären finns på: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2 Del A: Administrativa upplysningar och produktinformation

Det anses förutsatt att det under en tidig fas av produktutvecklingen kan vara omöjligt att tillhandahålla utförlig information i alla avsnitt av ansökningens del A. Alla avsnitt av del A ska dock fyllas i, och där inga uppgifter finns tillgängliga ska detta anges.

2.2.1 A.1: Namn eller företagsnamn och adress för den sökande och kontaktpersonen

Namn och adress för den som står som sökande för det pediatrika prövningsprogrammet, undantaget eller uppskovet ska anges. Den sökande kan vara en juridisk eller fysisk person eller ett företag som har sin etablering inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet. Det ska anges vem som är bemyndigad att kommunicera med myndigheten för den sökandes räkning under förfarandet och även efter myndighetens beslut, om detta skulle vara en annan person.

(!) ICH-riktlinjen E11 finns på www.ich.org

Eftersom myndighetens beslut offentliggörs uppmanas den sökande att tillhandahålla en kontaktpunkt (telefonnummer/faxnummer/e-postadress) dit intresserade kan vända sig med frågor som sedan offentliggörs av myndigheten tillsammans med beslutet.

Det ska anges om den sökande enligt kommissionens förordning (EG) nr 2049/2005⁽¹⁾ definieras som mikroföretag, småföretag eller medelstort företag.

2.2.2 A.2: Namn på den aktiva substansen

Den aktiva substansen ska anges med sitt rekommenderade internationella generiska namn (INN), i tillämpliga fall tillsammans med sitt salt eller hydrat. Om det ännu inte finns något rekommenderat INN ska det föreslagna anges. Om det inte finns något INN ska namnet enligt Europeiska farmakopén användas, eller om substansen inte finns i denna, det vanliga generiska namnet. Om inget generiskt namn finns ska den exakta vetenskapliga benämningen anges. Substanser som saknar en exakt vetenskaplig benämning ska beskrivas med hjälp av en angivelse av hur och från vad de framställdes, i tillämpliga fall med tillägg av närmare uppgifter av relevans. En företags- eller laboratoriekod får inte användas som enda identifiering av den aktiva substansen.

Med tanke på den tidpunkt i processen när ansökningar inlämnas är det tillåtet att ange endast preliminära namn på den aktiva substansen. I detta fall och om ansökningen inlämnas på nytt (t.ex. för ändring av ett pediatrikt provningsprogram) föreslås det att alla namnändringar som har gjorts registreras i handlingen.

2.2.3 A.3: Typ av produkt

Den typ av produkt ansökningen gäller (t.ex. en kemisk enhet, ett biologiskt läkemedel, ett vaccin, ett läkemedel för genterapi, ett läkemedel för somatisk cellterapi osv.) ska anges. Dessutom ska om möjligt farmakologiskt mål och farmakologisk verkningsmekanism anges. Om en farmakoterapeutisk grupp och en ATC-kod (Anatomical Therapeutic Chemical) har tilldelats ska dessa tas med i ansökningen. För produkter som ännu inte är godkända i gemenskapen eller för godkända produkter för vilka en ny indikation föreslås för utveckling ska villkor, huruvida indikationen gäller vuxna eller barn, huruvida läkemedlet är avsett för diagnos, prevention eller behandling, så som det är tänkt vid tidpunkten för inlämnandet, anges enligt ett godkänt klassificeringssystem, t.ex. enligt Klassificering av sjukdomar och hälsoproblem (ICD-10), WHO:s internationella system.

2.2.4 A.4: Närmare upplysningar om läkemedlet

Exakt vilka upplysningar som ska lämnas beror på om ansökningen faller under

1. artikel 7 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning och gäller ett läkemedel som ännu inte är godkänt i gemenskapen (EES),

⁽¹⁾ EGT L 329, 16.12.2005, s. 4.

2. artikel 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning och gäller ett läkemedel som är godkänt i gemenskapen (EES) och skyddas antingen av ett tilläggskydd eller av ett patent som berättigar till tilläggskydd, eller

3. artikel 30 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning och gäller ett läkemedel som utvecklas för ansökan om godkännande för försäljning för pediatrik användning.

För läkemedel som kommer att omfattas av artikel 7 eller artikel 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska uppgifter om alla olika formuleringar som är under utveckling tillhandahållas, oavsett framtida användning på barnpopulationen. I ansökningar gällande läkemedel som kommer att omfattas av artikel 8 ska dessutom uppgifter om godkänd styrka/godkända styrkor, läkemedelsform(er) och administreringsväg(ar) anges i avsnitt A.6. För läkemedel som utvecklas för godkännande för försäljning för pediatrik användning ska uppgifter om föreslagna styrka/föreslagna styrkor, läkemedelsform(er) och administreringsväg(ar) tillhandahållas.

2.2.5 A.5: Gällande föreskrifter för kliniska prövningar i samband med tillståndet och med utvecklingen i barnpopulationen

I detta avsnitt ska gällande föreskrifter för kliniska prövningar i samband med tillståndet och utvecklingen i barnpopulationen tillhandahållas i tabellformat. För kliniska prövningar som genomförs inom EES-området ska en tabell tillhandahållas över kliniska prövningar som är relevanta för tillståndet hos barn samt även hos vuxna, om detta är relevant för utvecklingen i barnpopulationen. För kliniska prövningar som genomförs utanför EES-området ska en tabell tillhandahållas över kliniska prövningar som görs endast på barn och som är relevanta för tillståndet.

Den information som lämnas skall, oavsett om den gäller studier som genomförs inom eller utanför EES-området, innehålla uppgift om huruvida varje klinisk prövning genomförs enligt god klinisk praxis (GCP).

2.2.6 A.6: Information avseende status för godkännande för försäljning av läkemedlet

Information avseende status för godkännande för försäljning av läkemedlet ska anges i tabellformat.

För läkemedel som ännu inte är godkända men som kommer att omfattas av kraven i artikel 7 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska status för godkännande för försäljning utanför EES-området anges.

För läkemedel som marknadsförs och som skyddas antingen av ett tilläggskydd eller av ett patent som berättigar till tilläggskydd och som kommer att omfattas av artikel 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska status avseende godkännande för försäljning inom EES-området anges. För status avseende godkännande för försäljning utanför EES-området ska endast uppgifter om godkännanden för pediatrik användning inkluderas.

För produkter som utvecklas för godkännande för försäljning för pediatrik ska uppgifter tillhandahållas om läkemedel godkända inom EES-området som innehåller samma aktiva substans.

Närmare uppgifter om eventuella lagstiftningsåtgärder för att av säkerhetsskäl begränsa användningen av läkemedlet utanför EES-området ska tillhandahållas. Detta innebär eventuella tillbakadraganden av läkemedlet från marknaden, indikationsbegränsningar eller nya kontraindikationer för läkemedlet.

2.2.7 A.7: Råd från regleringsmyndighet som har relevans för utvecklingen för barnpopulationen

Pediatrika kommittén ska förses med alla beslut, yttranden eller råd (inklusive vetenskaplig rådgivning) från behöriga myndigheter, inklusive myndigheter i tredje land, om pediatrik utveckling av läkemedlet. Detta ska inbegripa alla skriftliga begäranden om pediatrik information som har utfärdats av ett regleringsorgan. En kopia av relevanta handlingar ska inkluderas i ansökningens del A.10.

2.2.8 A.8: Status som säräkemedel inom EES-området

Det ska stå klart huruvida läkemedlet har fått beteckningen säräkemedel genom ett beslut från Europeiska kommissionen. För läkemedel som har fått beteckningen säräkemedel ska numret i gemenskapens register över säräkemedel anges. Om beteckningen säräkemedel söks ska detta anges, och för ansökningar under behandling ska EMEA:s aktnummer för ansökningen om beteckningen säräkemedel anges.

2.2.9 A.9: Planerad ansökan om godkännande för försäljning, utökning av produktlinjen eller ändring

Planerat inlämningsdatum för ansökan om godkännande för försäljning eller om ändring ska anges tillsammans med en upplysning om huruvida ansökan kan förväntas via centraliserat eller ömsesidigt erkännande/decentraliserat förfarande. För läkemedel som ännu inte är godkända men som kommer att omfattas av kraven i artikel 7 i förordningen om läkemedel för pediatrik ska datum för slutförande av farmakokinetiska studier på vuxna anges.

2.2.10 A.10: Bifogade handlingar i tillämpliga fall

Följande handlingar ska bifogas i detta avsnitt i den mån de finns tillgängliga:

- en fullmakt för den person som är bemyndigad att kommunicera på den sökandes vägnar,
- en kopia av eventuell vetenskaplig rådgivning från EMEA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP),
- en kopia av eventuell vetenskaplig rådgivning från nationella behöriga myndigheter inom EES-området,

- en kopia av skriftliga begäranden från FDA (Food and Drug Administration) i USA och/eller av alla eventuella råd/yttranden/beslut gällande pediatrik information från regleringsmyndigheter utanför EES-området,
- en kopia av alla eventuella kommissionsbeslut om beteckningen säräkemedel,
- en kopia av eventuella tidigare EMEA-beslut om pediatrika prövningsprogram eller negativa yttranden från pediatrika kommittén om sådana program,
- en kopia av en representativ produktresumé som nyligen har godkänts inom EES-området.

2.2.11 A.11: Tabell över översättningar av EMEA-beslut

Om EMEA-beslutet begärs på något annat officiellt EU-språk än engelska ska namnet på den aktiva substansen, tillståndet, läkemedelsformen och administreringsvägen tillhandahållas på det språket.

2.3 Del B: Övergripande utveckling av läkemedlet inklusive uppgifter om tillstånden

För läkemedel som utvecklas inför ansökningar som omfattas av kraven i artiklarna 7 och 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik ska del B för varje indikation och för varje undergrupp av barnpopulationen innehålla en förteckning som visar hur kraven i artiklarna 7 och 8 kommer att uppfyllas. I denna del ska även närmare upplysningar lämnas om sjukdomar/tillstånd i barnpopulationen, inklusive likheten mellan vuxenpopulationen och barnpopulationen och inom de olika barnpopulationerna, om prevalens, incidens, diagnos och behandlingsmetoder samt om alternativa behandlingar.

Om läkemedlet utvecklas för användning endast på barn kan det hända att en del av de uppgifter som begärs i del B inte finns tillgängliga. Detta ska anges tydligt.

2.3.1 B.1: Diskussion om likheter och skillnader mellan populationer avseende sjukdom/tillstånd

För varje sjukdom eller tillstånd med en redan godkänd indikation, liksom för varje sjukdom eller tillstånd som är föremål för ny utveckling (dvs. för nya läkemedel eller för nya indikationer för godkända läkemedel) ska det i ansökan anges huruvida de förekommer i barnpopulationen. En beskrivning av sjukdomarna eller tillstånden ska tillhandahållas som underlag för en diskussion om eventuella skillnader och likheter mellan

- vuxenpopulationen och barnpopulationen,
- olika undergrupper i barnpopulationen.

Tonvikten ska ligga på sjukdomens svårighetsgrad, etiologi, epidemiologi, kliniska symptom och prognos samt patofysiologin i barnpopulationens undergrupper. Beskrivningen kan byggas på publicerade referenser eller läroböcker.

Information om den tidigaste debutåldern för sjukdomarna/tillstånden eller det åldersintervall som berörs ska anges, liksom, om möjligt, incidens och/eller prevalens i gemenskapen, särskilt om den sökande har för avsikt att ansöka om ett produktspecifikt undantag som omfattar särskilda undergrupper inom barnpopulationen. Dessa uppgifter kan bygga på publicerade referenser, om sådana finns att tillgå.

En kort beskrivning av farmakologiska egenskaper och verkningsmekanism ska tillhandahållas. Alla förväntade skillnader och likheter avseende läkemedlets säkerhets- och effektprofil (känd eller förväntad) ska beskrivas med fokus på en jämförelse mellan

— vuxenpopulationen och barnpopulationen,

— olika undergrupper i barnpopulationen.

2.3.2 B.2: Gällande metoder för diagnos, prevention eller behandling i barnpopulationer

För varje sjukdom eller tillstånd som redan har godkänts, liksom för varje sjukdom eller tillstånd som är föremål för ny utveckling (t.ex. för nya läkemedel eller nya indikationer för godkända läkemedel) ska diagnos, prevention och behandlingsinterventioner som finns tillgängliga i gemenskapen identifieras, med hänvisning till vetenskaplig och medicinsk litteratur eller annan relevant information. Icke godkända behandlingsmetoder ska inkluderas om de representerar vårdstandard, t.ex. om de nämns i internationellt vedertagna behandlingsriktlinjer. Dessa uppgifter ska för överskådlighetens skull presenteras i tabellform.

Av de tillgängliga behandlingar som identifieras för godkända läkemedel ska listan, om uppgifterna finns att tillgå, inkludera dem som har godkänts av nationella myndigheter i minst en medlemsstat och dem som har godkänts inom ramen för ett centraliserat förfarande enligt förordning (EG) nr 726/2004. Detta kan presenteras som en översiktstabell. För att pediatrika kommittén ska ha en översikt över befintlig diagnos, prevention eller behandling av tillståndet ska så långt det är möjligt andra metoder för diagnos, prevention eller behandling av sjukdomen eller tillståndet i fråga, t.ex. kirurgiska ingrepp, röntgentekniker, kost och fysiska medel som används i gemenskapen anges. I detta sammanhang ska fantasinamn på och godkänd användning eller godkända användningar för medicintekniska produkter tillhandahållas. För medicintekniska produkter som omfattas av direktiv 93/42/EG ska listan inkludera alla produkter som släppts ut på marknaden enligt det direktivet, och när det gäller aktiva produkter för implantation som omfattas av direktiv 90/385/EEG ska de som släppts ut på marknaden eller används i enlighet med det direktivet inkluderas.

Om metoder för diagnos, prevention eller behandling av tillståndet i fråga ingår i den särskilda förteckning över pediatrika läkemedel som har upprättats enligt artikel 43 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska detta klargöras.

2.3.3 B.3: Betydande terapeutiska fördelar och/eller tillgodoseende av terapeutiska behov

På grundval av artikel 6.2 ⁽¹⁾, artikel 11.1 c ⁽²⁾ och artikel 17.1 ⁽³⁾ i förordningen om läkemedel för pediatrik användning gäller att om läkemedlet antingen i form av ett godkänt läkemedel eller genom användning vid kliniska prövningar på barn förväntas ha betydande terapeutiska fördelar för barn och/eller tillgodose ett terapeutiskt behov hos barn kommer läkemedlet att utvärderas av pediatrika kommittén och denna utvärdering kommer att vara avgörande för huruvida ett pediatrikt prövningsprogram godkänns och huruvida undantag medges.

För att pediatrika kommittén ska kunna göra denna utvärdering ska ansökningen inkludera en jämförelse av läkemedlet som är föremål för ansökningen med gällande metoder för diagnos, prevention eller behandling av de sjukdomar/tillstånd som är föremål för de avsedda indikationerna hos barn till vilka hänvisning görs i avsnitt B.2.

När betydande terapeutiska fördelar övervägs tar pediatrika kommittén hänsyn till typen av tillstånd som ska behandlas (diagnostiseras eller förebyggas) och tillgängliga data om det berörda läkemedlet.

Utifrån detta kan betydande terapeutiska fördelar bygga på en eller flera av nedanstående premisser:

- a) Rimliga förväntningar på säkerhet och effekt av ett marknadsfört eller nytt läkemedel för behandling av ett tillstånd hos barn för vilket inget godkänt läkemedel för pediatrik användning finns på marknaden.
- b) Förväntat förbättrad effekt på barnpopulationen jämfört med gällande vårdstandard för behandling, diagnos eller prevention av det berörda tillståndet.
- c) Förväntad förbättring av säkerheten avseende antingen biverkningar eller potentiella medicineringfel som drabbar barnpopulationen jämfört med gällande vårdstandard för behandling, diagnos eller prevention av det berörda tillståndet.
- d) Förbättring av doseringsschema eller administreringsmetod (antal doser per dag, oral jämfört med intravenös administrering, förkortad behandlingsduration) som ger bättre säkerhet, effekt eller följsamhet.
- e) Tillgänglighet till nya, kliniskt relevanta, formuleringar som är lämpliga för åldersgruppen.

⁽¹⁾ Artikel 6.2 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning föreskriver att "Vid fullgörandet av sina uppgifter ska pediatrika kommittén för varje föreslagen studie överväga om denna kan förväntas medföra betydande terapeutiska fördelar för barnpopulationen och/eller tillgodose dess terapeutiska behov".

⁽²⁾ I artikel 11.1 c anges att som skäl till att medge ett undantag att "det enskilda läkemedlet inte medför en betydande terapeutisk fördel jämfört med befintliga behandlingar för barn".

⁽³⁾ Artikel 17.1 föreskriver att yttrandet om ett pediatrikt prövningsprogram ska fastställa "... huruvida de förväntade terapeutiska fördelarna motiverar de studier som föreslås".

- f) Tillgång till ny, kliniskt relevant terapeutisk kunskap om användning av läkemedlet på barnpopulationen som leder till att läkemedlet får ökad effekt eller säkerhet vid behandling av barn.
- g) Andra verkningsmekanismer som innebär en potentiell fördel för barnpopulationen eller barnpopulationerna med avseende på effekt och säkerhet.
- h) Befintliga behandlingar är inte tillfredsställande och det finns behov av alternativa metoder som ger större fördelar i förhållande till riskerna.
- i) Förväntad förbättring av barns livskvalitet.

Eftersom det är tänkbart att ingen eller begränsad erfarenhet finns av användning av läkemedlet på barnpopulationen under den tidiga utvecklingsfasen av ett läkemedel kan betydande terapeutiska fördelar även grunda sig på välmotiverade och sannolika antaganden. För att pediatrika kommittén ska kunna göra sin utvärdering ska dessa antaganden diskuteras i ansökningsutifrån välgrundade argument och relevant litteratur. Om ingen betydande terapeutisk fördel kan motiveras i denna tidiga utvecklingsfas av ett läkemedel överväger pediatrika kommittén ett undantag eller uppskov, efter vad som är lämpligt.

Om det terapeutiska behovet finns upptaget i den förteckning över terapeutiska behov som har upprättats av pediatrika kommittén enligt artikel 43 i förordningen om läkemedel för pediatrik ska ansökningshänvisa till den förteckningen (¹). Om den sökande anser att den föreslagna pediatrika utvecklingen uppfyller ett terapeutiskt behov och detta terapeutiska behov ännu inte ingår i den förteckning som har upprättats av pediatrika kommittén ska tillräcklig information för att förklara detta antagande tillhandahållas.

2.4 Del C: Ansökningar om produktspecifika undantag

Undantag får medges för en eller flera särskilt angivna undergrupper av barnpopulationen eller för en eller flera särskilt angivna terapeutiska indikationer, eller för en kombination av dessa (artikel 11.2 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning). Begäranden om produktspecifika undantag ska tydligt definiera undantagets omfattning med avseende på undergrupper av barnpopulationen och på indikation.

Eftersom undantag senare kan användas för att helt eller delvis uppfylla kraven i artikel 8 andra stycket i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska administreringsväg och läkemedelsform anges.

2.4.1 C.1: Kategoriundantag

Inget produktspecifikt undantag krävs för att uppfylla kraven i artiklarna 7 och 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik

(¹) Artikel 43 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning föreskriver att EMEA ska göra förteckningen tillgänglig för allmänheten senast den 26 januari 2010.

användning om den terapeutiska indikationen och undergruppen av barnpopulationen redan omfattas av ett kategoriundantag (²). När kraven i artiklarna 7 och 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning delvis omfattas av ett kategoriundantag men ett produktspecifikt undantag krävs för att uppfylla kraven helt ska hänvisning göras till kategoriundantagen vid angivelse av det produktspecifika undantagets omfattning.

Företag rekommenderas informera pediatrika kommittén när ny information blir tillgänglig som tyder på att ett kategoriundantag eller ett produktspecifikt undantag bör ses över enligt artikel 14.2 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning.

2.4.2 C.2: Grunder för ett produktspecifikt undantag

Skälen till undantag definieras i artikel 11 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning.

2.4.2.1 C.2.1: Det enskilda läkemedlet eller den enskilda läkemedelskategorin är sannolikt ineffektivt eller riskfyllt för en del av eller hela barnpopulationen

I artikel 11.1 a i förordningen om läkemedel för pediatrik användning anges en särskild grund för medgivande av undantag: "det enskilda läkemedlet eller kategorin av läkemedel kan antas vara ineffektivt eller riskfyllt för en del av eller hela barnpopulationen". Utifrån detta kan en begäran om undantag bygga på bevis för ineffektivitet för barnpopulationen eller barnpopulationerna. Ansökningshänvisa till tillståndets/sjukdomens svårighetsgrad och tillgången till andra metoder enligt del B. Alla tillgängliga rön ska lämnas in (med korshänvisning till uppgifter i del B) som beskriver bristen på effekt på barnpopulationen som helhet eller på undergrupper, efter vad som är tillämpligt. Motiveringen ska bygga på effekter som har observerats i icke-kliniska modeller, studier och prövningar, om sådana observationer finns tillgängliga.

Motiveringen till ett undantag som bygger på bevis för att läkemedlet är riskfyllt kan skilja sig beroende på befintlig erfarenhet av läkemedlet, eftersom en fullständig karakterisering av ett läkemedels säkerhetsprofil görs först efter det att läkemedlet har släppts på marknaden. Motiveringen till ett undantag på dessa grunder får inkludera läkemedlets eller läkemedelskategorins farmakologiska egenskaper, resultat från icke-kliniska studier, kliniska prövningar eller data från efter det att läkemedlet har släppts på marknaden. Den sökande ska ange huruvida en viss säkerhetsfråga är känd eller misstänks.

Inte heller i ett tidigt skede av utvecklingen godtas avsaknad av tillgängliga data om säkerhet och effekt hos barnpopulationen som enda motivering för ett undantag.

(²) Kategoriundantag offentliggörs på EMEA:s webbplats enligt artiklarna 12 och 25.7 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning.

2.4.2.2 C.2.2: Den sjukdom eller det tillstånd för vilket det enskilda läkemedlet eller kategorin av läkemedel är avsett uppträder endast i vuxenpopulationer

I artikel 11.1 b i förordningen om läkemedel för pediatrik användning anges en särskild grund för medgivande av undantag: "den sjukdom eller det tillstånd för vilket det enskilda läkemedlet eller kategorin av läkemedel är avsett uppträder endast i vuxenpopulationer". Utifrån detta kan en begäran om undantag bygga på en detaljerad motivering med angivande av sjukdomens incidens eller prevalens i olika populationer. För undantag som omfattar hela barnpopulationen ska motiveringen fokusera särskilt på den tidigaste debutåldern för tillståndet/sjukdomen. För undantag för enskilda undergrupper ska motiveringen fokusera på incidensen eller prevalensen i olika undergrupper av barnpopulationen så som anges i del B.

2.4.2.3 C.2.3: Det enskilda läkemedlet medför inte en betydande terapeutisk fördel jämfört med befintliga behandlingar för barn

I artikel 11.1 c i förordningen om läkemedel för pediatrik användning anges en särskild grund för medgivande av undantag: "det enskilda läkemedlet medför inte en betydande terapeutisk fördel jämfört med befintliga behandlingar för barn." Utifrån detta kan en begäran om undantag bygga på avsaknad av betydande terapeutisk fördel.

Om ett undantag baserat på avsaknad av betydande terapeutisk fördel begärs, särskilt om ansökningar lämnas in innan data från kliniska prövningar finns tillgängliga, kan en motivering till ett undantag bygga på en detaljerad diskussion av befintliga behandlingsmetoder samt extrapoleringar från icke-kliniska data eller kliniska data för vuxna, om sådana data finns att tillgå.

2.5 Del D: pediatrikt prövningsprogram

2.5.1 D.1: Föreslagen övergripande strategi för pediatrik utveckling

Medan del B gäller övergripande utveckling av läkemedlet, inklusive utvecklingsarbete avseende vuxenpopulationen samt uppgifter om de medicinska tillstånden, fokuserar del D särskilt på utvecklingen av läkemedlet för barnpopulationen.

2.5.1.1 D.1.1: Indikation för det pediatrika prövningsprogrammet

Den föreslagna indikationen eller de föreslagna indikationerna för barnpopulationen ska anges för ett pediatrikt prövningsprogram, med alla delar eller undergrupper angivna, enligt vad som är tillämpligt. I denna del ska det anges om läkemedlet är avsett för diagnos, prevention eller behandling av sjukdomarna/tillstånden i fråga.

2.5.1.2 D.1.2: Vald(a) åldersgrupp(er)

Det pediatrika prövningsprogrammet ska omfatta alla undergrupper av barnpopulationen som inte omfattas av ett undantag. De åldersintervall som ska studeras ska motiveras och kan variera beroende på läkemedlets farmakologiska egenskaper, symptomen på tillståndet i olika åldersgrupper och andra faktorer. Om inget annat anges ska ansökningen hänvisa till åldersklassificeringen enligt ICH/CHMP-riktlinjen E11. Intervallen för dessa åldersklasser är dock breda och kan inkludera olika mognadsnivåer. Utöver ålder kan klassificeringen av barnpopulationen bygga på andra variabler, t.ex. gestationell ålder, pubertetsstadium/-stadier och njurfunktion.

2.5.1.3 D.1.3: Uppgifter om kvalitet, icke-kliniska och kliniska data

Ansökningen ska ge en översikt över utvecklingen av läkemedlet, inklusive den farmaceutiska utveckling som är relevant för den pediatrika utvecklingen och dess resultat när dessa finns att tillgå. En sammanfattning av de planerade studierna på vuxna ska också tillhandahållas. Denna kan vara i form av en sammanfattning av typen "prövarbroschyr". Den fullständiga studierapporten från genomförda icke-kliniska och kliniska studier behöver inte tillhandahållas utan ska göras tillgänglig på begäran. I ansökningen ska hänsyn tas till eventuella gällande vetenskapliga riktlinjer/råd och alla avvikelser ska motiveras med hänvisning till läkemedelsutvecklingen.

Ansökningen ska dessutom innehålla en översikt över alla uppgifter om läkemedlet för barnpopulationen, med hänvisning till vetenskaplig och medicinsk litteratur eller annan relevant information, t.ex. rapporter från generisk eller olicensierad användning eller oavsiktlig exponering, samt kända effekter av läkemedelskategorin.

2.5.2 D.2: Strategi i samband med kvalitetsaspekter

Detta avsnitt ska behandla kemiska, farmaceutiska, biologiska och biofarmaceutiska aspekter i samband med administrering av läkemedlet till relevanta undergrupper av barnpopulationen. Diskussionen ska ta hänsyn till den farmaceutiska utvecklingen av läkemedlet och ska utöver de normala kraven för farmaceutisk utveckling behandla kritiska frågor som:

- behovet av särskilda formuleringar eller doseringsformer för den valda åldersgruppen eller de valda åldersgrupperna samt diskussion av fördelarna med den valda formuleringen eller doseringsformen,
- kvalitativ och kvantitativ sammansättning om dessa finns tillgängliga,
- tillgänglighet/tidsplan för utveckling av en åldersanpassad doseringsform,
- potentiella problem i samband med formuleringen (t.ex. hjälpämnen som lämpar sig för barnpopulationen),
- administrering av läkemedlet till undergrupper av barnpopulationen (t.ex. användning av särskilda administreringsanordningar, möjligheten att blanda läkemedlet med mat, planerade förslutningsmekanismer för behållaren osv.),

— formuleringens godtagbarhet (inklusive smaklighet) – dvs. dess ”anpassning för ändamålet”, motiverad ur fysikalisk-kemisk, biologisk och fysiologisk synvinkel. I de fall då det är omöjligt att utveckla en formulering som är relevant och godtagbar för pediatrik användning i industriell skala, ska det i ansökningsansökan anges hur man avser att underlätta extemporeframställning av individuella användningsfärdiga formuleringar för pediatrik användning.

Tillägg av en pediatrik indikation kan medföra behov av en ny läkemedelsform eller en ny styrka, t.ex. en vätska i stället för en tablett, eller en tablett med en ny styrka eftersom den befintliga läkemedelsformen eller styrkan kan vara olämplig för hela eller delar av de relevanta pediatrika populationerna. Detta innebär att lämpligheten av befintliga läkemedelsformer/styrkor alltid ska diskuteras i det pediatrika prövningsprogrammet. Eventuella etniska eller kulturella skillnader som kan ha betydelse för administrering, godtagbara doseringsformer och hjälpämnen ska beaktas.

2.5.3 D.3: Strategi i samband med icke-kliniska aspekter

Detta avsnitt ska behandla strategin för icke-klinisk utveckling som krävs utöver konventionell icke-klinisk utveckling eller befintliga data. Om humana säkerhetsdata och tidigare djurstudier inte anses räcka som stöd för den sannolika säkerhetsprofilen för den avsedda åldersgruppen inom barnpopulationen, ska studier på juvenila djur övervägas för varje enskilt fall. Följande element ska beaktas i ljuset av befintlig vetenskaplig vägledning:

— farmakologi:

- behovet av att visa konceptets giltighet för barnpopulationen, t.ex. med hjälp av icke-kliniska *in vitro* och/eller *in vivo*-modeller,
- behovet av farmakodynamiska studier (t.ex. att fastställa ett dosförhållande för en farmakodynamisk ändpunkt och, om det finns en tillförlitlig djurmodell, att motivera valet av mest relevant art för eventuella studier på juvenila djur),
- behovet av säkerhetsfarmakologi (studier där icke-kliniska *in vitro* och/eller *in vivo*-modeller används för att undersöka enskilda funktioner i det fysiologiska systemet),

— farmakokinetik:

- behovet av särskilda studier för att motivera valet av den mest relevanta arten för eventuella studier på juvenila djur,

— toxikologi:

- behovet av särskilda toxicitetsstudier, bland annat av toxikokinetiken hos juvenila djur,
- behovet av toxicitetsstudier avseende enskilda ändpunkter, t.ex. neurotoxicitet, immunotoxicitet eller nefrotoxicitet i en viss utvecklingsfas,

- behovet av ytterligare toleransstudier, t.ex. med doseringsformer för topikal applicering.

2.5.4 D.4: Strategi i samband med kliniska aspekter

Detta avsnitt ska behandla och motivera strategin för den kliniska pediatrika utvecklingen i förhållande till standardutvecklingen (inklusive den för vuxna och i ljuset av befintliga data).

I detta avsnitt ska den övergripande kliniska strategi presenteras som ska stödja produktutvecklingen för indikationerna och åldersundergrupperna i det pediatrika prövningsprogrammet. Kritiska aspekter av studieutformningen ska tas upp, liksom styrkor och svagheter med den föreslagna kliniska utvecklingen. Diskussionen ska behandla lämpligheten av ändpunkter efter ålder (den konkreta utformningen av varje enskild studie ska beskrivas i D.5). Närmare uppgifter om den formulering som ska användas ska anges, och planer för koppling mellan olika formuleringar ska redovisas.

Strategidiskussionen i ansökningsansökan ska ta upp möjlig extrapolering från data för vuxenpopulationen till barn samt från äldre åldersgrupper till yngre. Det inbördes förhållandet (i form av gemensamma studier, data och tidslinjer) mellan utveckling för vuxenpopulationen och för barnpopulationen ska redovisas.

Ansökningsansökan ska ta upp den logiska grunden till dosering, formulering(ar) och administreringsväg(ar). Diskussionen ska klargöra vilka data som krävs för att genomföra studierna på ett sätt som innebär att en koppling kan göras till tidsplaneringen för studierna inom den övergripande utvecklingsplanen.

Ansökningsansökan ska motivera att valet av deltagare i prövningarna är representativt för den population för vilken läkemedlet ska användas. Prövningar ska så långt det är möjligt göras med den minst sårbara gruppen (dvs. med vuxna hellre än med barn, med äldre barn hellre än med yngre). Om resultaten inte kan extrapoleras till yngre grupper ska detta motiveras.

Följande aspekter ska beaktas, i den mån de är relevanta:

— farmakodynamiska studier:

- farmakodynamiska skillnader mellan vuxenpopulationer och barnpopulationer (t.ex. inverkan av receptorer och/eller systems mognad),

- extrapolering från olika populationer (från vuxna och/eller från äldre åldersgrupper i barnpopulationen), inklusive användning av farmakodynamiska modellsystem i tillämpliga fall,

- behovet av särskilda studier på vissa åldersgrupper,

- diskussion av eventuella biomarkörer för farmakokinetik/farmakodynamik,

- användning av ett farmakodynamiskt tillvägagångssätt, särskilt när farmakokinetiken inte kan mätas,

— farmakokinetiska studier:

- möjligheten att extrapolera effekt och säkerhet från vuxna eller äldre åldersgrupper utifrån farmakokinetiken,
- möjligheten att använda farmakokinetisk stickprovundersökning,
- användning av farmakokinetiska/farmakodynamiska studier för att göra en koppling till effekt och säkerhet hos vuxna eller en äldre åldersgrupp,
- möjligheten att stödja farmakokinetiken i vissa åldersgrupper med uppgifter från eller extrapolering av farmakokinetiken från andra populationer,
- diskussion av åldersgrupper där mer omfattande studier behövs, t.ex. därför att en hög kinetisk variabilitet kan förväntas,
- användning av populationsfarmakokinetik,
- möjligheten att extrapolera interaktioner, nedsättning av organfunktion och effekter av farmakogenetik samt behovet av särskilda studier,

— effekt- och säkerhetsstudier:

- diskussion av behovet av särskilda dosfinnande studier,
- diskussion av aspekter som är av övergripande relevans för de föreslagna studierna, t.ex. användning av placebo eller aktiv kontroll, ändpunkternas lämplighet med avseende på ålder, användning av ersättningsmarkörer, användning av alternativ studieutformning och -analys, eventuellt behov av korttids- och långtidsstudier av säkerheten samt av potentiella risker efter åldersgrupp,
- om det finns en godkänd EU-riskhanteringsplan för ett läkemedel som redan är godkänt för användning på vuxenpopulationen ska hänsyn tas till alla riskminimerande åtgärder som är relevanta för barnpopulationen vid utveckling av det pediatrika prövningsprogrammet. Om det finns några säkerhetsövervakningsstudier i riskhanteringsplanen som involverar en barnpopulation ska korshänvisning göras till dessa i det pediatrika prövningsprogrammet.

Behovet av studier av långtidssäkerhet hos barnpopulationen ska alltid diskuteras i det pediatrika prövningsprogrammet. Om sådana studier anses nödvändiga ska närmare uppgifter tillhandahållas i riskhanteringsplanen eller dess aktualiserade version, som inlämnas samtidigt med ansökan om godkännande för försäljning, men som i princip inte skulle utgöra en del av det godkända pediatrika prövningsprogrammet.

Slutligen ska en diskussion föras dels om de åtgärder som föreslås för att skydda barnpopulationen under utvecklingen av läkemedlet, t.ex. användning av mindre invasiva metoder och av en data- och säkerhetsövervakningsnämnd för vissa studier, dels om aspekter som har att göra med de föreslagna studiernas genomförbarhet (t.ex. rekrytering eller mängden blodprovstagning jämfört med blodvolymen).

2.5.5 D.5: Åtgärder för utveckling i barnpopulationen

Det ska noteras att detta avsnitt tillsammans med avsnitt D.5.1 och del E är avgörande för pediatrika kommitténs yttrande och följaktligen för EMEA:s beslut om det pediatrika prövningsprogrammet.

2.5.5.1 D.5.1 Sammanfattande tabell över alla planerade och/eller pågående icke-kliniska och kliniska studier

Man får utgå ifrån att den föreslagna tidsplanen för åtgärder i ett pediatrikt prövningsprogram bygger på uppskattningar, och särskilt för läkemedel i tidig utvecklingsfas bör det observeras att detta avsnitt är avgörande för pediatrika kommitténs yttrande och senare för EMEA:s beslut om det pediatrika prövningsprogrammet.

En tabell bör inkluderas med en översikt över alla planerade och/eller pågående åtgärder som berör barnpopulationen vid tidpunkten för ansökan.

Tabellen ska innefatta tidslinjer och åtgärder som ingår i det pediatrika prövningsprogrammet. Särskild tonvikt bör läggas på valet av tidpunkt för åtgärderna i det pediatrika prövningsprogrammet jämfört med utvecklingen för vuxna, så som anges exempelvis i ICH/CHMP-riktlinjen (E11). Den förutsedda tidsplanen för ansökningar om godkännande för försäljning som omfattas av artikel 7, artikel 8 och artikel 30 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska tillhandahållas, och de valda tidpunkterna för åtgärderna i det pediatrika prövningsprogrammet ska hänvisa till dessa ansökningar. Ansökningen ska innehålla förslag på tidslinjer för inledning och slutförande av varje åtgärd, med angivna datum. Ansökningen ska i sitt förslag inkludera en rimlig avsatt tid för oförutsedda omständigheter i samband med slutförande, analys och rapportering av de studier som ansökningen omfattar.

2.5.5.2 D.5.2: Sammanfattning av varje planerad och/eller pågående studie och steg i den farmaceutiska utvecklingen

De studier som sammanfattas här är starkt kopplade till den föreslagna strategi som nämns i avsnitt D.2. Detta innebär att de exempel som ges nedan inte är uttömmande.

Om grunden för läkemedlet för pediatrik användning är ett läkemedel som är godkänt för vuxna med en enkel minskning av innehållet av aktiv substans, eller en minskad mängd för administrering, kan de farmaceutiska utvecklingsstudierna begränsas till ett minimum inom ramen för ett pediatrikt prövningsprogram. Om strategin däremot är att skapa en ny läkemedelsform (t.ex. en ny doseringsform eller en ny administrationsväg) kan mer omfattande farmaceutiska utvecklingsstudier krävas. I vilket fall kommer en fullständig uppsättning farmaceutiska utvecklingsstudier för att verifiera process- och produktens stabilitet samt produktens stabilitet att krävas i samband med ansökningen om godkännande för försäljning. Tillgängliga EMEA-riktlinjer för detta område ska konsulteras för beslut om vilka studier som kan vara relevanta inom ramen för den strategi som föreslås i avsnitt D.2.

Föreslagna studier av särskild relevans för utvecklingen av läkemedel för pediatrik användning kan inkludera:

- kompatibilitet och stabilitet i närvaro av relevanta vanliga födoämnen och drycker, särskilt om föda används för att underlätta administrering av doseringsformen,
- kompatibilitet med administreringssystem, t.ex. medicintekniska produkter,
- smakmaskering eller smaklighet.

2.5.5.3 D.5.3: Synopsis/sammanfattning av protokollet för varje planerad och/eller pågående icke-klinisk studie

Tillräcklig information för en adekvat beskrivning av studien ska anges, exempelvis

- typ av studie,
- syfte(n),
- försökssystem/försöksart,
- administreringsmetod,
- doseringsduration.

2.5.5.4 D.5.4: Synopsis/sammanfattning av protokollet för varje planerad och/eller pågående klinisk studie eller prövning

I mån av relevans för studien och beroende på utvecklingsfasen för läkemedlet ska uppgift lämnas om

- typ av studie,
- studieutformning,
- typ av kontroll (placebo eller aktiv kontroll med angivelse av den dos som ska användas) samt motivering,
- plats (regioner),
- prövningsläkemedel, doseringsregim och administreringsväg,
- studiens syfte(n),
- antal deltagare (m/k), åldrar, antal per ICH-åldersgrupp eller annan relevant åldersgrupp,
- behandlingsduration, inklusive duration för observation efter behandling,
- huvudsakliga inklusions-/exklusionskriterier,
- parametrar eller ändpunkter (primära, sekundära),
- provstorlek (mer eller mindre detaljerat efter vad som är tillämpligt),
- beräkning av statistisk power: beskriv förväntad effektstorlek,
- alternativ i händelse av rekryteringsproblem samt interim-analyser och stoppreglar,
- statistiska metoder (statistiska metoder som används för att jämföra grupper med avseende på primärt utfall samt för kompletterande analyser om sådana är relevanta).

2.6 Del E: Uppskov för ansökningar

Enligt artikel 20.1 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning kan samtidigt som det pediatrika prövningsprogrammet lämnas in en begäran göras om uppskov med inledning eller slutförande av en del av eller alla de åtgärder som ingår i programmet.

Med hänvisning till de tidslinjer som anges i avsnitt D.1 ska alla begäranden om uppskov med inledning eller slutförande av åtgärder klargöra vilken indikation, vilken administreringsväg och vilken läkemedelsform den uppskjutna tidslinjen hänför sig till. Vid begäran om uppskov ska ansökan ange vilken åldersgrupp som berörs. För tidslinjer ska månader och år anges, och tidslinjer kan också uttryckas i förhållande till utvecklingen i vuxenpopulationen.

Begäranden om uppskov ska vara motiverade av vetenskapliga och tekniska skäl eller av folkhälsoskäl, och enligt förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska uppskov under alla omständigheter beviljas när

- det är lämpligt att utföra studier på vuxna innan man inleder studier i barnpopulationen,
- studier i barnpopulationen tar längre tid att utföra än studier på vuxna.

Andra exempel på vetenskapliga och tekniska skäl som kan motivera ett uppskov kan vara att ytterligare icke-kliniska data anses nödvändiga eller att allvarliga kvalitetsproblem vid den aktuella tidpunkten förhindrar utveckling av relevant formulering eller relevanta formuleringar.

2.7 Del F: Bilagor

Bilagorna till ansökningen ska inkludera följande handlingar, i den mån de finns tillgängliga:

- referenser (dvs. publicerad litteratur),
- prövarbroschyr,
- för ett godkänt läkemedel, den senaste godkända EU-riskhanteringsplan.

2.8 Ändring av ett godkänt pediatrik prövningsprogram

Pediatrika prövningsprogram ska lämnas in tillräckligt tidigt under läkemedelsutvecklingen för att studier i tillämpliga fall ska hinna genomföras på barnpopulationen innan ansökningar om godkännande för försäljning lämnas in. Tidig inlämning av ett pediatrik prövningsprogram säkerställer en tidig dialog mellan den sökande och pediatrika kommittén. Eftersom läkemedelsutveckling är en dynamisk process som är beroende av resultaten från pågående studier medger artikel 22 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ändring av ett godkänt program vid behov ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ I artikel 22 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning anges att "Om sökanden, efter ett beslut om godkännande av det pediatrika prövningsprogrammet, stöter på sådana svårigheter med genomförandet av programmet att det är omöjligt att genomföra det eller att det inte längre kan anses lämpligt, får sökanden föreslå ändringar hos pediatrika kommittén eller hos den begära uppskov eller undantag med noggrant angivande av grunderna för detta (...)"

Inlämning av en ansökan om ändring av det pediatrika prövningsprogrammet, eller en begäran om uppskov eller undantag, kommer att vara av särskilt stor betydelse om de nya uppgifterna kan inverka på typen av eller tidpunkten för någon av de viktiga åtgärder som uttryckligen framhålls i EMEA:s beslut om det pediatrika prövningsprogrammet.

Vid ansökan om ändring av ett pediatrikt prövningsprogram ska ansökningens innehåll följa samma struktur som för ett ursprungligt pediatrikt prövningsprogram som lämnas in för godkännande, men endast relevanta avsnitt som motiverar ändringen ska fyllas i. Ansökningen ska hänvisa till det tidigare beslutet om pediatrikt prövningsprogram.

3. AVSNITT 2: KONTROLL AV ÖVERENSSTÄMMELSE

Såväl kraven i artiklarna 7 och 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning som ansökningar om godkännande för försäljning för pediatrik användning (för vilka bestämmelser finns i artikel 30 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning) är föremål för kontroller av överensstämmelse som genomförs av behöriga myndigheter. Dessa kontroller av överensstämmelse beskrivs i artiklarna 23 och 24 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning. Artikel 23 fastställer tidsramen för kontrollen av överensstämmelse och möjligheten att begära ett yttrande från pediatrika kommittén om överensstämmelse samt klargör när och av vem detta yttrande kan begäras. Enligt artikel 23.3 andra stycket ska medlemsstaterna beakta ett sådant yttrande från pediatrika kommittén. Artikel 23 innehåller inga bestämmelser om omprövning av pediatrika kommitténs yttrande om överensstämmelse.

Överensstämmelsen kontrolleras av behöriga myndigheter i två steg:

- i det första steget, enligt artikel 23, kontrolleras överensstämmelsen av ansökningar med avseende på kraven i artiklarna 7, 8 och 30 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning. Om ansökan inte överensstämmer med kraven ogiltigförklaras den,
- vid det andra steget, enligt artikel 24, innebär bristande överensstämmelse som upptäcks vid vetenskaplig prövning av en giltig ansökan att det uttalande om överensstämmelse som anges i artikel 28.3 inte kommer att införas i godkännandet för försäljning och att produkten inte kan komma i fråga för de belöningar och incitament som föreskrivs i artiklarna 36, 37 och 38 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning.

Fastställande av överensstämmelse enligt de båda steg som beskrivs ovan innefattar

- huruvida de handlingar som har lämnats in enligt artikel 7.1 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning omfattar alla undergrupper av barnpopulationen,
- för ansökningar som omfattas av artikel 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning, huruvida de handlingar som lämnats in enligt artikel 7.1 omfattar gällande och nya indikationer, läkemedelsformer och administreringsvägar, och
- för läkemedel för vilka ett godkänt pediatrikt prövningsprogram finns, huruvida alla föreslagna åtgärder i programmet (studier, prövningar och tidslinjer) för bedömning av läke-

medlets kvalitet, säkerhet och effekt i alla berörda undergrupper av barnpopulationen, inklusive alla åtgärder för att anpassa formuleringen för att göra läkemedlet mer godtagbart, enklare, säkrare eller mer effektivt för olika undergrupper av barnpopulationen, har genomförts i enlighet med beslutet om det pediatrika prövningsprogrammet.

Om den pediatrika utvecklingen måste avbrytas, exempelvis av säkerhetsskäl, ska ändring av det pediatrika prövningsprogrammet eller ett undantag begäras. Alla ändringar av det pediatrika prövningsprogrammet ska ha genomförts innan ansökan om godkännande för försäljning lämnas in.

Om det vid tidpunkten för utvärdering av de data som har genererats utifrån ett godkänt pediatrikt prövningsprogram visas att studierna inte har genomförts i enlighet med beslutet om det pediatrika prövningsprogrammet kommer överensstämmelse inte att bekräftas och det uttalande om överensstämmelse som avses i artikel 28.3 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning kommer inte att införas i godkännandet för försäljning.

Överensstämmelsen kan bedömas endast om en fullständig studierapport tillhandahålls. För att göra det lättare för behöriga myndigheter och, i förekommande fall, pediatrika kommittén att besluta om överensstämmelse är det lämpligt att samtidigt med att ansökningen lämnas in presentera en överensstämmelserapport. Om sökanden begär ett yttrande från pediatrika kommittén i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller ändring enligt artikel 23.2 a får den sökande inte lämna in sin ansökan förrän pediatrika kommittén har antagit sitt yttrande, och en kopia av detta ska enligt 23.2 sista stycket bifogas ansökan.

För läkemedel som omfattas av artiklarna 7 och 8 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning ska det i överensstämmelserapporten i tabellform anges hur varje undergrupp av barnpopulationen omfattas av de handlingar som avses i artikel 7.1 i den förordningen och för läkemedel som omfattas av artikel 8 ska det anges hur varje undergrupp samt varje gällande och ny indikation, läkemedelsform och administreringsväg omfattas av dessa handlingar. En separat tabell ska inkluderas som redovisar hur beslutet om det pediatrika prövningsprogrammet samt godkännandet för försäljning eller ändring överensstämmer med de viktigaste elementen och, vid inlämning tillsammans med ansökan om godkännande för försäljning, ska en korshänvisning ingå för vart och ett av de viktigaste elementen i det pediatrika prövningsprogrammet till placeringen i den relevanta modulen av ansökningen om godkännande för försäljning. Om det pediatrika prövningsprogrammet har ändrats ska tabellen bygga på EMEA:s senaste beslut.

Det ska påpekas att

- relevant behörig myndighet eller EMEA kommer att genomföra en detaljerad kontroll av vart och ett av de viktigaste elementen i EMEA:s beslut om det pediatrika prövningsprogrammet jämfört med vad som faktiskt har lämnats in,
- eftersom beslutet om det pediatrika prövningsprogrammet inkluderar en miniminivå med de nödvändiga elementen för varje åtgärd måste sökanden av godkännande för försäljning eller ändring uppfylla de krav som dessa element medför,

- om EMEA:s beslut om det pediatrika prövningsprogrammet inkluderar villkorade åtgärder som beskrivs med formuleringar som innehåller "skulle kunna" eller "så som" ska överensstämelsen verifieras även om dessa åtgärder inte har fullföljts på det sätt som föreslogs,
- om ett yttrande från pediatrika kommitténs om överensstämmelse enligt artikel 23 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning föreligger, ska skälen till bedömningen av huruvida överensstämmelse föreligger eller inte anges tydligt i yttrandet.

Om ett pediatrikiskt prövningsprogram inte innehåller någon studie som slutförs innan förordning (EG) nr 1901/2006 träder i kraft kommer det uttalande om överensstämmelse som avses i artikel 28.3 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning att ha följande lydelse: "Utvecklingen av detta läkemedel har överensstämmt med alla åtgärder i det godkända pediatrika prövningsprogrammet (referensnummer. Vid tillämpningen av artikel 45.3 i förordning (EG) nr 1901/2006 slutfördes alla studier i det godkända pediatrika prövningsprogrammet (referensnummer) efter det att den förordningen hade trätt i kraft".

Om ett pediatrikiskt prövningsprogram innehåller vissa studier som slutförs före ikraftträdandet av förordning (EG) nr 1901/2006 kommer det uttalande om överensstämmelse som avses i artikel 28.3 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning att ha följande lydelse: "Utvecklingen av detta läkemedel har överensstämmt med alla åtgärder i det godkända pediatrika prövningsprogrammet (referensnummer). Vid tillämpningen av artikel 45.3 i förordning (EG) nr 1901/2006 har betydelsefulla studier i det godkända pediatrika prövningsprogrammet (referensnummer) slutförts efter ikraftträdandet av den förordningen".

4. AVSNITT 3: KRITERIER FÖR ATT BEDÖMA BETYDELSEN AV STUDIER SOM INLETS FÖRE OCH SLUTFÖRTS EFTER IKRAFTTRÄDANDET AV FÖRORDNINGEN OM LÄKEMEDEL FÖR PEDIATRISK ANVÄNDNING

4.1 Bakgrund

För att studier som inleds före ikraftträdandet av förordningen om läkemedel för pediatrik användning ⁽¹⁾ ska kunna komma i fråga för de belöningar och incitament som avses i artiklarna 36, 37 och 38 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning måste studierna slutföras efter förordningens ikraftträdande och bedömas vara betydande (artikel 45.3 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning).

Det uttalande om överensstämmelse som avses i artikel 28.3 i förordningen om läkemedel för pediatrik användning anger huruvida studier som ingår i det pediatrika prövningsprogrammet och som inleds innan och slutförs efter ikraftträdandet av den förordningen betraktas som betydande enligt förordningens artikel 45.3.

4.2 Kriterier för bedömning

Studiers betydelse bedöms i allmänhet utifrån den kliniska relevansen av de data som genereras för barnpopulationen och inte

av antalet studier. I undantagsfall kan en uppsättning mindre betydande studier bedömas vara betydande om de sammantagna resultaten förväntas ge viktigt och kliniskt relevant information.

För att komma i fråga för de belöningar och incitament som anges i artiklarna 36, 37 och 38 måste betydande studier slutföras efter ikraftträdandet av förordningen om läkemedel för pediatrik användning. En studie betraktas som slutförd efter den sista patientens sista besök, enligt den senaste versionen av protokollet (i den form i vilken det har lämnats in till behöriga myndigheter), och anses vara slutförd efter ikraftträdandet av förordningen om läkemedel för pediatrik användning om slutförandet enligt denna definition inträffar efter dagen för förordningens ikraftträdande. Vid öppna förlängningar av studier genom underhållsbehandling för inkluderade patienter kommer studierna inte anses fortsätta efter förordningens ikraftträdande om förlängningen inte ingick i det protokoll som lämnades in till relevanta behöriga myndigheter.

EMEA eller behöriga myndigheter kommer att bedöma betydelsen av varje studie som föreslagits i ett pediatrikiskt prövningsprogram från fall till fall. Exemplet nedan ges dock som en vägledning för bedömning av studiers betydelse.

Följande typer av studier betraktas i allmänhet som betydande:

1. Jämförande effektstudier (randomiserade/aktiv kontroll eller placebo).
2. Dosfinnande studier.
3. Prospektiva studier av klinisk säkerhet, om resultaten förväntas avsevärt förbättra möjligheterna till säker användning av läkemedlet på barnpopulationen (detta inkluderar studier av tillväxt och utveckling).
4. Studier för att erhålla en ny, åldersanpassad formulering, om formuleringen förväntas ha klinisk betydelse för en säker och effektiv användning av läkemedlet på barnpopulationen.
5. Farmakokinetiska/farmakodynamiska studier: välgrundade farmakokinetiska/farmakodynamiska kliniska studier om de sannolikt ger meningsfulla data som gör att kliniska effektstudier inte behövs och därmed innebär att färre barn kan behöva rekryteras till en större studie.

För att studier ska betraktas som betydande måste de normalt omfatta alla undergrupper av barnpopulationen hos vilka tillståndet uppträder och för vilka tillräckliga data inte finns tillgängliga, förutom om ett undantag har medgivits. Från fall till fall kan dock studier som genomförs på en enda undergrupp av barnpopulationen betraktas som betydande om de är tillräckligt omfattande eller om de kan innebära ett viktigt bidrag till behandlingen av barn om de utförs på en undergrupp som anses särskilt svår att studera, exempelvis nyfödda. Om tillräckligt med data för en eller flera av undergrupperna av barnpopulationen redan finns tillgängliga bör dubbelstudier undvikas och därför kommer onödiga studier inte att betraktas som betydande.

⁽¹⁾ Den 26 januari 2007.