

## II

(Komunikaty)

KOMUNIKATY INSTYTUCJI, ORGANÓW I JEDNOSTEK ORGANIZACYJNYCH  
UNII EUROPEJSKIEJ

## KOMISJA EUROPEJSKA

## KOMUNIKAT KOMISJI

**Wytyczne dotyczące formatu i treści wniosków o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i wniosków o zwolnienie lub odroczenie oraz odnoszące się do wykonywania sprawdzania zgodności i do kryteriów oceny istotności badań**

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

(2014/C 338/01)

## 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Zakres stosowania

W niniejszych wytycznych, które zastępują poprzednią wersję z 2008 r. <sup>(1)</sup>, określono:

- szczegółowe ustalenia dotyczące formatu i treści wniosków o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej i wniosków o zwolnienie lub odroczenie zgodnie z art. 10 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii <sup>(2)</sup> (zwanego dalej „rozporządzeniem pediatrycznym”),
- ustalenia dotyczące wykonywania sprawdzania zgodności, o którym mowa w art. 23 i art. 28 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego, oraz
- zgodnie z art. 45 ust. 4 rozporządzenia pediatrycznego kryteria oceny istotności badań rozpoczętych przed wejściem w życie i zakończonych po wejściu w życie tego rozporządzenia.

## 1.2. Definicje

Na potrzeby niniejszych wytycznych stosuje się następujące definicje:

- a) stan chorobowy: dowolne odchylenie od prawidłowej struktury lub czynności organizmu, objawiające się charakterystycznym zespołem objawów podmiotowych i przedmiotowych, na ogół uznana, określona choroba lub uznany, określony zespół chorobowy;
- b) wskazanie do stosowania w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej: proponowane wskazanie w populacji pediatrycznej do celów planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, w chwili składania planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej oraz w odniesieniu do określonego stanu chorobowego;
- c) proponowane wskazanie: wskazanie do stosowania u dorosłych proponowane przez wnioskodawcę w chwili składania wniosku dotyczącego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej/wniosku o zwolnienie. W przypadku zakończonych lub trwających prac rozwojowych u dorosłych jest to punkt wyjścia do określenia stanu chorobowego pod kątem potencjalnego zastosowania w populacji pediatrycznej,
- d) środek: każde badanie lub inne zobowiązanie (na przykład wymóg utworzenia rejestru), które jest zawarte w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej w celu zapewnienia uzyskania, zgodnie z art. 15 ust. 2 rozporządzenia pediatrycznego, niezbędnych danych, aby wykazać jakość, bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego w populacji pediatrycznej;

<sup>(1)</sup> Dz.U. C 243 z 24.9.2008, s. 1.

<sup>(2)</sup> Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.U. L 378 z 27.12.2006, s. 1).

- e) badanie: każdy środek, który ma na celu udzielenie odpowiedzi na określone pytanie naukowe i jest realizowany zgodnie z wcześniej ustaloną metodyką; na przykład badania interwencyjne i nieinterwencyjne, badania przedkliniczne, badania z wykorzystaniem ekstrapolacji, modelowania i symulacji oraz prace rozwojowe nad określonymi pediatrycznymi postaciami farmaceutycznymi i postaciami użytkowymi;
- f) badanie z wykorzystaniem ekstrapolacji: badanie wiążące się z wykorzystaniem ekstrapolacji w celu poparcia stosowania produktu leczniczego u dzieci <sup>(1)</sup>. Badanie z wykorzystaniem ekstrapolacji może być oparte na serii przypadków, metaanalizach, przeglądach systematycznych oraz badaniach z wykorzystaniem modelowania i symulacji;
- g) badanie z wykorzystaniem modelowania i symulacji: badanie mające na celu ilościowe określenie produktu leczniczego/systemu/układu doświadczalnego, aby:
- zrozumieć i określić jego właściwości,
  - zoptymalizować i przewidzieć przyszłe wyniki doświadczeń, oraz
  - pomóc w podejmowaniu decyzji regulacyjnych oraz dotyczących prac rozwojowych nad produktem leczniczym i stosowania tego produktu;
- h) kluczowe elementy: każdy środek w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej może zawierać co najmniej jeden z określonych kluczowych elementów, które wyszczególniono w załączniku do niniejszych wytycznych; kluczowe elementy są wiążące i stanowią podstawę wykonywania sprawdzania zgodności.

## 2. **FORMAT I TREŚĆ WNIOSKÓW O ZATWIERDZENIE LUB MODYFIKACJĘ PLANU BADAŃ KLINICZNYCH Z UDZIAŁEM POPULACJI PEDIATRYCZNEJ I WNIOSKÓW O ZWOLNIENIE LUB ODROCZENIE**

### 2.1. **Zasady ogólne i format**

#### 2.1.1. *Struktura wniosku*

Wnioskom o zatwierdzenie lub modyfikację planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub wnioskom o zwolnienie lub odroczenie oraz połączeniom tych wniosków powinny towarzyszyć dane szczegółowe i dokumenty zgodnie z niniejszymi wytycznymi. Wnioski powinny składać się z następujących sekcji:

część A: Informacje administracyjne i informacje o produkcie;

część B: Ogólne prace rozwojowe nad produktem leczniczym;

część C: Wniosek o zwolnienie dla określonego produktu;

część D: Proponowany plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej;

część E: Wniosek o odroczenie;

część F: Załączniki.

Sekcje lub podsekcje, które nie są istotne w przypadku konkretnego wniosku, mogą pozostać puste.

Europejska Agencja Leków (zwana dalej „Agencją”) publikuje szablony i formularze internetowe na podstawie niniejszych wytycznych. Ponadto wskazówki proceduralne są dostępne na stronie internetowej Agencji ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

#### 2.1.2. *Dodatkowe informacje*

Wniosek powinien być oparty na wszelkich dostępnych informacjach istotnych dla jego oceny, niezależnie od tego, czy informacje te są korzystne czy niekorzystne dla produktu i dotyczących go prac rozwojowych. Obejmuje to szczegółowe dane na temat wszelkich niekompletnych lub przerwanych badań farmakologiczno-toksykologicznych lub badań klinicznych lub innych dotyczących produktu leczniczego lub zakończonych badań dotyczących wskazań nieobjętych wnioskiem.

Ilość dostępnych informacji dotyczących wniosków będzie znacznie się różnić w zależności od tego, czy produkt leczniczy znajduje się we wczesnym stadium rozwoju klinicznego lub czy uzyskał już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i jest badany pod kątem nowych lub rozszerzonych zastosowań. W związku z tym poziom szczegółowości oczekiwany we wniosku może znacznie się różnić w zależności od konkretnego etapu prac rozwojowych nad produktem w chwili składania wniosku.

<sup>(1)</sup> Zob. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development, dostępny na stronie: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### 2.1.3. Populacja pediatryczna

Wnioski, do których stosują się wymagania zawarte w art. 7 lub 8 rozporządzenia pediatrycznego, powinny obejmować wszystkie podgrupy populacji pediatrycznej<sup>(1)</sup>, chyba że istnieją podstawy do zwolnienia. Populacja pediatryczna obejmuje kilka podgrup zdefiniowanych na przykład w wytycznych międzynarodowych<sup>(2)</sup>:

- wcześniaki i noworodki urodzone o czasie w wieku od 0 do 27 dnia,
- niemowlęta (lub małe dzieci) w wieku od 1 miesiąca do 23 miesięcy,
- dzieci w wieku od 2 do 11 lat, oraz
- młodzież w wieku od 12 do 18 lat.

Może być jednak dopuszczalne wykorzystanie innych podgrup (np. w oparciu o płeć lub etap dojrzewania płciowego), gdy zostanie to uznane za bardziej właściwe, przy czym ich wybór należy wyjaśnić i uzasadnić.

Wniosek dotyczący planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, na którym ma opierać się przyszłe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii, może być ograniczony do niektórych podgrup pediatrycznych; uwzględnienie wszystkich podgrup nie jest wymagane.

### 2.1.4. Zakres stosowania wniosku

Pojedynczy wniosek powinien obejmować proponowany program badań i rozwoju w odniesieniu do przyszłego pojedynczego wniosku o dopuszczenie do obrotu. W przypadku gdy produkt opracowywany jest etapami i na potrzeby leczenia różnych stanów chorobowych, wnioskodawca może składać wnioski dotyczące odrębnych planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej. We wnioskach dotyczących produktów dopuszczonych do obrotu, które będą objęte zakresem stosowania art. 8 rozporządzenia pediatrycznego, należy uwzględnić wszystkie dotychczasowe i nowe wskazania, postaci farmaceutyczne i drogi podania, mając na uwadze uzyskanie zatwierdzenia pojedynczego kompleksowego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Wniosek może zawierać wniosek o zwolnienie dla określonego produktu. Dodatkowo plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej może zawierać wniosek o odroczenie niektórych lub wszystkich środków.

### 2.1.5. Przygotowanie wniosku

Wnioskodawcom zaleca się poproszenie o przeprowadzenie spotkania poprzedzającego złożenie wniosku w celu omówienia terminu złożenia wniosku oraz ułatwienia udanego zatwierdzenia i oceny.

Zachęca się wnioskodawców do konsultacji z podmiotami zajmującymi się badaniami pediatrycznymi, na przykład za pośrednictwem europejskich sieci badań w pediatrii, które działają w ramach Agencji, gdyż zaangażowanie ich na wczesnym etapie może ułatwić opracowanie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

## 2.2. Część A: Informacje administracyjne i informacje o produkcie

Konieczne jest wypełnienie wszystkich sekcji części A; jeśli jakieś informacje nie są dostępne, należy to zaznaczyć. Informacje zawarte w części A należy składać za pomocą formularza opublikowanego przez Agencję.

### 2.2.1. Imię i nazwisko lub nazwa firmy i adres wnioskodawcy i osoby wyznaczonej do kontaktów

Należy podać imię i nazwisko lub nazwę i adres wnioskodawcy wraz z danymi kontaktowymi osoby upoważnionej do komunikowania się z Agencją w imieniu wnioskodawcy.

Ze względu na to, że decyzje Agencji będą podawane do wiadomości publicznej, wnioskodawcę zachęca się do określenia punktu kontaktowego (telefon lub adres e-mail) na potrzeby zapytań zainteresowanych stron. Agencja poda dane dotyczące tego punktu kontaktowego do wiadomości publicznej wraz z decyzjami. Należy unikać podawania prywatnych adresów e-mail.

W przypadku gdy wnioskodawca kwalifikuje się jako mikroprzedsiębiorstwo lub małe lub średnie przedsiębiorstwo w rozumieniu zalecenia Komisji 2003/361/WE<sup>(3)</sup>, należy to zaznaczyć.

<sup>(1)</sup> Populację pediatryczną zdefiniowano w art. 2 rozporządzenia pediatrycznego jako „część populacji w wieku od urodzenia do 18 lat”. Rozumie się przez to wiek do 18 lat, jednak nie po ukończeniu 18. roku życia.

<sup>(2)</sup> Wytyczna ICH E11 dostępna pod adresem: [www.ich.org](http://www.ich.org)

<sup>(3)</sup> Dz.U. L 124 z 20.5.2003, s. 36.

### 2.2.2. Nazwa substancji czynnej

Należy wskazać substancję czynną poprzez podanie jej zalecanej międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy (INN), z podaniem jej soli lub postaci uwodnionej, o ile dotyczy. Jeśli „zalecana” INN nie istnieje, należy podać nazwę z Farmakopei Europejskiej lub, jeśli substancja nie jest ujęta w Farmakopei Europejskiej, należy użyć powszechnie stosowanej nazwy zwyczajowej. W przypadku braku nazwy zwyczajowej należy podać dokładną nazwę naukową. Substancje, które nie mają jeszcze dokładnej nazwy naukowej, należy opisać poprzez określenie, w jaki sposób i z czego zostały sporządzone, uzupełnione w stosownych przypadkach o wszelkie istotne, szczegółowe dane.

Oprócz nazwy zwyczajowej lub naukowej wnioskodawca może również podać kod przedsiębiorstwa lub laboratoryjny.

Nazwy wstępne można podać tylko wtedy, gdy jest to niezbędne z uwagi na termin składania wniosków.

### 2.2.3. Rodzaj produktu

Należy określić rodzaj produktu, którego dotyczy wniosek (np. substancja chemiczna, produkt biologiczny, szczepionka, produkt do terapii genowej, produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej). Dodatkowo, o ile to możliwe, należy określić miejsce działania farmakologicznego i mechanizm działania. Należy również podać grupę farmakoterapeutyczną i kod klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC), o ile zostały one przyznane.

### 2.2.4. Szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego

Należy podać informacje na temat wszystkich opracowywanych postaci farmaceutycznych, postaci użytkowych, mocy i dróg podania, niezależnie od przyszłego stosowania w populacji pediatrycznej. W przypadku opracowywania produktów leczniczych stosowanych w pediatrii należy podać informacje na temat proponowanej mocy, postaci farmaceutycznej, drogi podania i postaci użytkowej (w tym szczegółowe informacje na temat proponowanych substancji pomocniczych).

### 2.2.5. Status pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Informacje na temat statusu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego należy przedstawić w formie tabelarycznym.

W przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w UE należy przedstawić status pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym informacje na temat wszystkich zatwierdzonych wskazań, mocy dawki, postaci farmaceutycznych i dróg podania, a w odniesieniu do statusu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poza UE należy uwzględnić wyłącznie informacje dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania u dzieci.

W przypadku produktów opracowywanych w celu uzyskania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii należy przedstawić informacje dotyczące produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w UE, które zawierają tę samą substancję czynną.

W przypadku produktów leczniczych, które nie zostały jeszcze dopuszczone do obrotu w UE, należy przedstawić status pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania u dorosłych i dzieci poza UE.

Należy przedstawić szczegółowe informacje na temat wszelkich środków regulacyjnych mających na celu ograniczenie stosowania produktu leczniczego w UE lub poza UE ze względów bezpieczeństwa. Obejmuje to zawieszenie, uchylenie lub nieprzedłużenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zakaz dostaw, wycofanie produktu leczniczego z obrotu, nowe przeciwwskazania, zmniejszenie zalecanej dawki lub ograniczenie wskazań do stosowania produktu leczniczego.

### 2.2.6. Informacje od organu regulacyjnego istotne dla prac rozwojowych w populacji pediatrycznej

Agencji należy przedstawić wszelkie decyzje, opinie lub informacje (w tym porady naukowe) uzyskane od właściwych organów, w tym właściwych organów państw spoza UE, na temat pediatrycznych prac rozwojowych nad produktem leczniczym. Powinno to obejmować wszelkie pisemne wnioski o informacje pediatryczne wydane przez organ regulacyjny. Do wniosku należy załączyć kopie wszelkich istotnych dokumentów.

### 2.2.7. Status sierociego produktu leczniczego w UE

W przypadku produktów oznaczonych jako sieroce należy przedstawić numer w rejestrze sierocych produktów leczniczych Unii Europejskiej. W przypadku ubiegania się o oznaczenie jako sierocy produkt leczniczy należy o tym wspomnieć, a w odniesieniu do rozpatrywanych wniosków należy przedstawić numer procedury Agencji dotyczącej oznaczenia jako produkt sierocy.

### 2.2.8. Planowany wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Należy przedstawić planowaną datę złożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (lub następnego wniosku o zmianę/rozszerzenie na mocy art. 8 rozporządzenia pediatrycznego w stosownych przypadkach), a także zaznaczyć, czy wnioskodawca zamierza złożyć wniosek w ramach procedury centralnej czy procedur przewidzianych w dyrektywie 2001/83/WE<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

W przypadku produktów leczniczych niedopuszczonych jeszcze do obrotu, które zostaną objęte wymaganiami art. 7 rozporządzenia pediatrycznego, należy przedstawić planowaną lub potwierdzoną datę zakończenia badań farmakokinetycznych z udziałem dorosłych. Jeżeli wniosek zostaje złożony później niż sześć miesięcy po zakończeniu tych badań, uzasadnienie należy przedstawić w tej części.

#### 2.2.9. Streszczenie wniosku

Wnioskom dotyczącym planów badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub wnioskom dotyczącym zwolnień powinny towarzyszyć streszczenia wniosku o długości nie dłuższej niż 1 000 słów, sporządzone zgodnie z szablonem opublikowanym przez Agencję.

#### 2.2.10. Tłumaczenia decyzji Agencji

W przypadku gdy wnioskuje się o decyzję Agencji w urzędowym języku UE innym niż język angielski, należy przedstawić w tym języku nazwę substancji czynnej, stan chorobowy, postać farmaceutyczną i drogę podania.

### 2.3. Część B: Ogólne prace rozwojowe nad produktem leczniczym

W części B należy określić, w odniesieniu do każdego dotychczasowego wskazania, każdego proponowanego stanu chorobowego/wskazania i każdej podgrupy populacji pediatrycznej, w jaki sposób będą spełnione wymagania rozporządzenia pediatrycznego.

Jeśli produkt leczniczy jest opracowywany do stosowania wyłącznie u dzieci, mogą nie być dostępne niektóre z informacji wymaganych w części B. W przypadku produktów opracowywanych w celu uzyskania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii należy uwzględnić wyłącznie podgrupy pediatryczne, których to dotyczy.

Wnioskodawcy powinni przedstawić:

- ogólne uzasadnienie złożonego wniosku, w tym w stosownych przypadkach metodyki wybranej w celu zidentyfikowania potencjalnych stanów chorobowych stanowiących potrzebę pediatryczną,
- opis stanu chorobowego w populacji pediatrycznej, łącznie z podobieństwem pomiędzy populacją dorosłych a populacją pediatryczną i w różnych podgrupach pediatrycznych, współczynnikami chorobowości i zachorowalności, metodami diagnostyki i leczenia oraz leczeniem alternatywnym,
- szczegółowe informacje na temat stanu chorobowego, który produkt leczniczy ma diagnozować lub leczyć lub któremu ma zapobiegać. Na ogół diagnozowanie, zapobieganie i leczenie będą traktowane odrębnie. W przypadku pospolitych, dobrze opisanych pediatrycznych stanów chorobowych można podać odesłanie do podręczników pediatrycznych bez przedstawiania szczegółowych informacji. Nie trzeba podawać szczegółowych informacji na temat stanu chorobowego u dorosłych,
- w stosownych przypadkach odniesienie do stanu chorobowego według systemu międzynarodowej klasyfikacji chorób, takiego jak Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych WHO lub inny uznany system.

W opisie stanu chorobowego należy uwzględnić następujące punkty. Punkty te dotyczą w szczególności tego, co stanowi właściwy stan chorobowy, w przeciwieństwie do tego, co byłoby uznane za niewłaściwe podzbiory w obrębie stanu chorobowego, oraz tego, jak te elementy są powiązane z obecnymi sposobami leczenia i z proponowanym wskazaniem:

- a) cechy określające stan chorobowy powinny wyznaczać grupę pacjentów, w przypadku których opracowanie produktu leczniczego jest prawdopodobne, biorąc pod uwagę patogenezę tego stanu chorobowego oraz dowody i założenia farmakodynamiczne;
- b) uznane odrębne jednostki chorobowe byłyby na ogół uważane za właściwe stany chorobowe. Takie jednostki ogólnie byłyby definiowane pod względem ich cech szczególnych, np. cech patofizjologicznych, histopatologicznych, klinicznych;
- c) różne stopnie ciężkości lub etapy choroby na ogół nie byłyby traktowane jako odrębne stany chorobowe;
- d) fakt istnienia podgrupy pacjentów, co do których oczekuje się, że produkt leczniczy wykaże pozytywny stosunek korzyści do ryzyka, z reguły nie byłby wystarczający do określenia odrębnego stanu chorobowego; oraz
- e) w wyjątkowych przypadkach potrzebę określonej metody leczenia (niezależnie od chorób leżących u podłoża tej potrzeby) można uznać za właściwe kryterium określenia odrębnego stanu chorobowego, np. w przypadku produktów, które należy stosować przed transplantacją szpiku kostnego lub w jej trakcie, procedur radiologicznych lub innych procedur diagnostycznych.

### 2.3.1. Omówienie podobieństw i różnic w odniesieniu do stanu chorobowego, jakie występują między populacjami, oraz uzasadnienia farmakologicznego

We wniosku należy pokrótce omówić wszelkie potencjalne różnice lub podobieństwa w odniesieniu do stanu chorobowego, jakie występują pomiędzy populacją dorosłych a populacją pediatryczną lub między różnymi podgrupami pediatrycznymi.

Należy je omówić w celu ekstrapolowania skuteczności lub farmakokinetyki pomiędzy dorosłymi a dziećmi oraz między różnymi podgrupami pediatrycznymi. W stosownych przypadkach należy uwzględnić różnice pod względem etiologii, dotkliwości, objawów, rozwoju, rokowań i reakcji na leczenie.

Wnioskodawcy powinni ponadto przedstawić:

- dostatecznie szczegółowy opis właściwości farmakologicznych oraz znanego lub podejrzanego mechanizmu działania,
- omówienie potencjalnego stosowania produktu w pediatrii w odniesieniu do odpowiednich stanów chorobowych w oparciu o charakterystykę tego produktu, oraz
- w stosownych przypadkach dane/założenia i omówienie wpływu aspektów farmakokinetyki i farmakodynamiki związanych z dojrzewaniem.

### 2.3.2. Obecne metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia w populacjach pediatrycznych

W odniesieniu do każdego stanu chorobowego objętego wnioskiem należy zidentyfikować interwencje z zakresu diagnozowania, zapobiegania i leczenia dostępne w UE, z odwołaniem do piśmiennictwa naukowego lub do innych istotnych informacji. Powinno to obejmować niedopuszczone metody leczenia, czy to farmakologiczne, chirurgiczne, dietetyczne czy inne, jeśli reprezentują one standard postępowania (np. jeśli są one wymienione w uznanych na skalę międzynarodową wytycznych terapeutycznych). Informacje te należy przedstawić w formacie tabelarycznym.

W przypadku dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych lista zidentyfikowanych dostępnych sposobów leczenia powinna obejmować sposoby dopuszczone przez organy krajowe i sposoby dopuszczone w ramach procedury centralnej. Można je przedstawić w postaci zestawienia tabelarycznego. Informacji na temat generycznych produktów leczniczych nie trzeba podawać, jeśli określony jest referencyjny produkt leczniczy.

W przypadku wyrobów medycznych wprowadzanych do obrotu w UE należy przedstawić nazwę własną i dopuszczone zastosowanie.

Jeśli metody diagnozowania danego stanu chorobowego, leczenia go lub zapobiegania mu zostały uwzględnione w spisie potrzeb terapeutycznych ustalonym zgodnie z art. 43 rozporządzenia pediatrycznego, informacje te powinny zostać uwzględnione w tekście.

### 2.3.3. Znacząca korzyść terapeutyczna lub zaspokojenie potrzeby terapeutycznej

Komitet Pediatryczny oceni, czy można oczekiwać, że określony produkt leczniczy przyniesie znaczącą korzyść terapeutyczną u dzieci lub zaspokoi potrzebę terapeutyczną u dzieci. Wniosek powinien obejmować porównanie danego produktu leczniczego z obecnymi metodami diagnozowania lub leczenia stanów chorobowych będących przedmiotem wskazania do stosowania w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub metodami zapobiegania tym stanom.

Podczas oceniania znaczącej korzyści terapeutycznej Komitet Pediatryczny weźmie pod uwagę charakter i ciężkość pediatrycznego stanu chorobowego, który ma być leczony (lub objęty diagnostyką lub zapobieganiem), i dostępne dane na temat danego produktu leczniczego. Znaczącą korzyść terapeutyczną można ustalić na podstawie spełnienia co najmniej jednego z następujących warunków:

- a) uzasadnione oczekiwanie bezpieczeństwa i skuteczności dopuszczonego do obrotu lub nowego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu pediatrycznego stanu chorobowego, gdy w obrocie nie jest dostępny żaden dopuszczony produkt leczniczy stosowany w pediatrii;
- b) spodziewana poprawa skuteczności w populacji pediatrycznej w porównaniu z obecnym standardem postępowania w leczeniu lub diagnozowaniu danego stanu chorobowego lub zapobieganiu mu;
- c) spodziewana poprawa bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych lub potencjalnych błędów w stosowaniu leków w populacji pediatrycznej w porównaniu z obecnym standardem postępowania;
- d) poprawa schematu dawkowania lub sposobu podawania (np. liczba dawek na dobę, podawanie doustne w porównaniu z dożylnym, skrócenie okresu leczenia), prowadząca do poprawy bezpieczeństwa, skuteczności lub stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych;
- e) dostępność nowej, istotnej klinicznie, właściwej dla danego wieku postaci użytkowej lub farmaceutycznej;
- f) odmienny mechanizm działania, wraz z naukowym wyjaśnieniem potencjalnej korzyści dla populacji pediatrycznej pod względem poprawy skuteczności lub bezpieczeństwa;

- g) niezadowalające dotychczasowe sposoby leczenia i konieczność opracowania metod alternatywnych z lepszym stosunkiem korzyści do ryzyka; oraz
- h) spodziewana poprawa jakości życia dziecka.

Ponieważ w momencie składania wniosku doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego w populacji pediatrycznej mogą nie być dostępne lub mogą być bardzo ograniczone, znacząca korzyść terapeutyczna może również wynikać z właściwie uzasadnionych założeń. Założenia te należy rozwinąć we wniosku na podstawie uzasadnionych argumentów i właściwego piśmiennictwa.

Jeśli potrzeba terapeutyczna jest uwzględniona w spisie potrzeb terapeutycznych zgodnie z art. 43 rozporządzenia pediatrycznego, wniosek powinien zawierać odwołanie do tego spisu.

#### 2.4. Część C: Wnioski o zwolnienie dla określonego produktu

##### 2.4.1. *Ogólny zarys wniosku o zwolnienie*

Zwolnienie może zostać wydane w odniesieniu do jednej określonej podgrupy populacji pediatrycznej albo do większej ich liczby bądź też w odniesieniu do jednego określonego wskazania/stanu chorobowego lub większej ich liczby, lub w odniesieniu do połączenia ich obu. We wnioskach o zwolnienie dla określonego produktu należy wyraźnie zdefiniować ich zakres w odniesieniu do podgrupy pediatrycznej i wskazań.

Zwolnienie dla określonego produktu nie będzie wymagane, jeśli produkt i proponowane wskazanie są już objęte zwolnieniem dla klasy produktów.

Zaleca się przedsiębiorstwom, aby zwróciły się do Agencji o wcześniejsze potwierdzenie stosowania zwolnienia dla klasy produktów w odniesieniu do proponowanego opracowania produktu leczniczego ze wskazaniem do stosowania w co najmniej jednym stanie chorobowym u dorosłych.

Jeżeli wnioskodawcy zamierzają twierdzić, że nie jest możliwe stosowanie środków w populacji pediatrycznej, na poparcie tego twierdzenia należy przedstawić stosowne szczegółowe uzasadnienie.

##### 2.4.2. *Uzasadnienie zwolnienia dla określonego produktu*

###### 2.4.2.1. Wnioski oparte na prawdopodobnym braku bezpieczeństwa lub skuteczności w części lub całości populacji pediatrycznej

Zgodnie z art. 11 ust. 1 lit. a) rozporządzenia pediatrycznego zwolnienie można przyznać, jeśli „prawdopodobne jest, iż dany produkt leczniczy lub klasa produktów leczniczych są nieskuteczne lub nie są bezpieczne dla części lub całości populacji pediatrycznej”. Na tej podstawie wniosek o zwolnienie może się opierać na uzasadnieniu farmaceutycznym lub (wstępnych) danych wskazujących na brak skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej.

We wniosku należy uwzględnić, w odniesieniu do różnych podgrup pediatrycznych, ciężkość stanu chorobowego i dostępność innych metod, zgodnie z określeniem w części B. Należy przedłożyć wszelkie dostępne dowody ilustrujące prawdopodobny brak skuteczności w populacji pediatrycznej jako całości lub w podgrupach, odpowiednio do sytuacji. Uzasadnienie powinno się opierać na skutkach obserwowanych na nieklinicznych modelach oraz podczas badań przedklinicznych, o ile są dostępne, lub na przeglądzie piśmiennictwa naukowego.

Uzasadnienie zwolnienia na podstawie prawdopodobieństwa lub dowodów szkodliwości produktu może się różnić w zależności od istniejącego doświadczenia ze stosowaniem produktu. Uzasadnienie dla zwolnienia na tej podstawie może obejmować właściwości farmakologiczne produktu lub klasy produktów, wyniki badań przedklinicznych, badań klinicznych lub dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wnioskodawca powinien zasygnalizować określone znane lub podejrzewane problemy z bezpieczeństwem.

Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności stosowania w populacji pediatrycznej nie będzie akceptowany jako jedyne uzasadnienie dla zwolnienia.

###### 2.4.2.2. Wnioski dotyczące choroby lub stanu chorobowego niewystępujących w określonej podgrupie pediatrycznej

Zgodnie z art. 11 ust. 1 lit. b) rozporządzenia pediatrycznego zwolnienie można przyznać, jeśli „choroba lub stan, do leczenia których dany produkt leczniczy lub klasa produktów jest przeznaczony, występuje tylko w populacjach dorosłych”. Na tej podstawie uzasadnienie zwolnienia może opierać się na szczegółowym omówieniu współczynnika zachorowalności lub współczynnika chorobowości związanego z danym stanem chorobowym w różnych populacjach. W przypadku zwolnień obejmujących całą populację pediatryczną w uzasadnieniu należy szczególnie skoncentrować się na najwcześniejszym etapie pojawienia się stanu chorobowego. W przypadku zwolnień obejmujących określone podgrupy populacji pediatrycznej w uzasadnieniu należy się skoncentrować na współczynniku zachorowalności lub współczynniku chorobowości w podgrupach pediatrycznych określonych w części B.

#### 2.4.2.3. Wnioski oparte na braku znaczącej korzyści terapeutycznej

Zgodnie z art. 11 ust. 1 lit. c) rozporządzenia pediatricznego zwolnienie można przyznać, jeśli „dany produkt leczniczy nie przedstawia znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z obecnymi sposobami leczenia pacjentów pediatricznych”. Uzasadnienie dla zwolnienia na tej podstawie może opierać się na braku znaczącej korzyści terapeutycznej.

Uzasadnienie takiego zwolnienia powinno opierać się na szczegółowym omówieniu istniejących metod leczenia. Można podać odesłanie do omówienia w pkt 2.3.3.

W szczególności w przypadku gdy istniejące produkty lecznicze są dopuszczone do stosowania u dzieci, wnioskodawcy zamierzający złożyć wniosek o zwolnienie na tej podstawie powinni szczegółowo uzasadnić, dlaczego nowy produkt nie przyniósłby znaczących korzyści w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.

### 2.5. Część D: Proponowany plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatricznej

W części D należy się skoncentrować na pracach rozwojowych nad stosowaniem produktu leczniczego w populacji pediatricznej. Chociaż wnioskodawcy mogą omówić możliwe opcje, nie ma potrzeby, aby proponowali we wniosku odrębne alternatywne prace rozwojowe.

#### 2.5.1. Istniejące dane i ogólna strategia proponowana dla pediatricznych prac rozwojowych

##### 2.5.1.1. Wskazanie do stosowania w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatricznej

Wskazanie do stosowania w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatricznej należy opisać w odniesieniu do podgrup pediatricznych ujętych w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatricznej. W tej części należy określić, czy produkt leczniczy jest przeznaczony do diagnozowania czy leczenia danych stanów chorobowych, czy też zapobiegania im.

##### 2.5.1.2. Wybrane podgrupy pediatriczne

Należy uzasadnić przedziały wiekowe, które zostaną objęte badaniami i które mogą być zmienne w zależności od farmakologii produktu, objawów stanu chorobowego w poszczególnych grupach wiekowych i innych czynników. Poza wiekiem klasyfikacja populacji pediatricznej może opierać się na innych zmiennych, takich jak: wiek ciążowy, etapy dojrzewania płciowego, płeć i czynność nerek.

##### 2.5.1.3. Informacje na temat jakości, dane przedkliniczne i kliniczne

We wniosku należy przedstawić rozwój produktu leczniczego, z uwzględnieniem farmaceutycznych prac rozwojowych w zakresie istotnym dla pediatricznych prac rozwojowych, zakończonych badań klinicznych z udziałem dorosłych i ich wyników, o ile są dostępne. Należy również przedstawić zarys badań planowanych do przeprowadzenia z udziałem dorosłych. Informacje te można przedstawić w formacie tabelarycznym.

Nie trzeba przedstawiać pełnych sprawozdań z zakończonych badań przedklinicznych i klinicznych; podsumowanie wyników i omówienie skutków dla pediatricznych prac rozwojowych powinno być wystarczające. Pełne sprawozdania powinny być udostępniane na żądanie. We wniosku należy uwzględnić wszelkie istniejące wytyczne/porady naukowe i standardowy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatricznej opublikowany przez Agencję oraz uzasadnić wszelkie odchylenia od nich w pediatricznych pracach rozwojowych.

Dodatkowo wniosek powinien obejmować weryfikację wszelkich informacji na temat stosowania produktu w populacji pediatricznej, z odniesieniami do piśmiennictwa naukowego i medycznego lub do innych istotnych informacji, takich jak: doniesienia dotyczące stosowania nieuwzględnionego w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, błędów w stosowaniu leków, przypadkowego narażenia lub znanych skutków stosowania całej klasy produktów.

#### 2.5.2. Prace rozwojowe nad pediatriczną postacią użytkową

##### 2.5.2.1. Strategia ogólna

W tej sekcji należy omówić wybrane aspekty związane z podawaniem produktu we właściwych podgrupach pediatricznych.

Należy skorzystać z wytycznych dotyczących farmaceutycznych prac rozwojowych, aby podjąć decyzję o tym, jakie środki mogą być istotne w ramach proponowanej strategii<sup>(1)</sup>.

Dodanie wskazań pediatricznych może doprowadzić do zapotrzebowania na właściwą dla danego wieku postać farmaceutyczną, np. postać rozproszoną zamiast dużej tabletki lub minitabletkę o nowej mocy, ponieważ istniejąca postać farmaceutyczna, substancje pomocnicze lub moc mogą nie nadawać się do stosowania u wszystkich lub w części danych populacji pediatricznych. Oznacza to, że w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatricznej należy zawrzeć informację, czy istniejące postaci użytkowe, moc i postacie farmaceutyczne nadają się do stosowania. Można uwzględnić wszelkie różnice etniczne lub kulturowe wpływające na stopień akceptacji, drogę podania, akceptowane postacie farmaceutyczne i substancje pomocnicze w odniesieniu do szczególnych cech produktu.

<sup>(1)</sup> Zob. Guideline for pharmaceutical development of medicines for paediatric use, dostępne na stronie [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)



W tym omówieniu należy uwzględnić istniejące lub przyszłe farmaceutyczne prace rozwojowe nad produktem oraz wziąć pod uwagę takie krytyczne zagadnienia, jak:

- zapotrzebowanie na określoną postać użytkową, postać farmaceutyczną, moc lub drogę podania w wybranych podgrupach pediatrycznych/grupach wiekowych oraz korzyści ze stosowania wybranej postaci użytkowej, postaci farmaceutycznej, mocy lub drogi podania,
- potencjalne problemy związane z substancjami pomocniczymi i (przewidywanym) poziomem narażenia na nie w przypadku stosowania w populacji pediatrycznej,
- podawanie leku podgrupom pediatrycznym (np. stopień akceptacji, stosowanie określonych urządzeń do podawania, możliwość mieszania z pokarmami),
- precyzję podawania dawki lub dokładność dawki dla każdej postaci farmaceutycznej w odniesieniu do przewidywanej dawki pediatrycznej i określonego przedziału wiekowego, oraz
- w razie potrzeby ramy czasowe prac rozwojowych nad postacią użytkową/farmaceutyczną właściwą dla danego wieku.

W przypadku gdy – w oparciu o naukowe uzasadnienie – nie jest możliwe opracowanie postaci użytkowej/farmaceutycznej, która jest właściwa i możliwa do akceptacji w ramach stosowania w pediatrii na skalę przemysłową, wnioskodawca powinien określić, w jaki sposób zamierza ułatwić przygotowanie weryfikowane przez branżę lub *ex tempore* określonej gotowej do stosowania pediatrycznej postaci użytkowej.

#### 2.5.2.2. Podsumowanie wszystkich planowanych lub realizowanych środków w dziedzinie farmaceutycznych prac rozwojowych

Wniosek powinien zawierać w formie tabelarycznej wykaz planowanych lub realizowanych środków i badań mających na celu rozwiązanie problemów omówionych w pkt 2.5.2.1. Wykaz ten powinien składać się z proponowanych kluczowych elementów zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych; należy go składać przy użyciu określonego formularza opublikowanego przez Agencję.

Jeśli w strategii zakłada się stworzenie właściwej dla danego wieku postaci farmaceutycznej, postaci użytkowej, mocy lub nowej drogi podania, mogą być konieczne szerzej zakrojone badania z zakresu rozwoju farmaceutycznego. Proponowane środki o szczególnym znaczeniu dla opracowywania produktów leczniczych stosowanych w pediatrii obejmują:

- zgodność z pediatrycznymi systemami podawania, np. z wyrobami medycznymi, oraz
- maskowanie smaku i stopień akceptacji (w tym akceptowalność smaku).

#### 2.5.3. Badania przedkliniczne

##### 2.5.3.1. Strategia ogólna

W tej sekcji należy omówić strategię rozwoju przedklinicznego, który jest konieczny do poparcia stosowania w pediatrii w uzupełnieniu do klasycznego rozwoju przedklinicznego lub istniejących już danych. Jeśli dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u ludzi i wcześniejsze badania na zwierzętach zostaną uznane za niewystarczające do potwierdzenia prawdopodobnego profilu bezpieczeństwa w zamierzonej pediatrycznej grupie wiekowej, należy rozważyć w sposób indywidualny przeprowadzenie badań na młodych zwierzętach.

W razie konieczności przy omawianiu badań przedklinicznych należy odnieść się do wytycznych dotyczących rozwoju przedklinicznego.

Standardowego rozwoju przedklinicznego nie trzeba przedstawiać ani omawiać, chyba że przyniesie to dodatkowe istotne informacje na temat pediatrycznych prac rozwojowych, a nie jest ujęte nigdzie indziej (np. załączona broszura badacza).

Należy omówić następujące aspekty, biorąc pod uwagę istniejące wytyczne naukowe:

##### a) farmakologia:

- zapotrzebowanie na udowodnienie koncepcji stosowania w populacjach pediatrycznych, np. z użyciem przedklinicznych modeli *in vitro* lub *in vivo*,
- zapotrzebowanie na badania farmakodynamiczne (np. w celu określenia zależności farmakodynamicznego punktu końcowego od dawki, jeśli istnieje niezawodny model zwierzęcy umożliwiający uzasadnienie wyboru najwłaściwszego gatunku zwierząt do potencjalnych badań na młodych zwierzętach), oraz
- zapotrzebowanie na jakiegokolwiek istotne dla populacji pediatrycznej dane dotyczące farmakologii bezpieczeństwa (badania z użyciem modeli przedklinicznych *in vitro* lub *in vivo* w celu dokonania oceny określonej funkcji układu fizjologicznego);

b) toksykologia:

- zapotrzebowanie na badania toksyczności w celu dokonania oceny określonych punktów końcowych, np. neurotoksyczności, immunotoksyczności lub nefrotoksyczności w określonej fazie rozwojowej.

2.5.3.2. Podsumowanie wszystkich zaplanowanych lub trwających badań przedklinicznych

Należy przedstawić wykaz proponowanych badań przedklinicznych w postaci tabelarycznej. Wykaz ten powinien składać się z proponowanych kluczowych elementów badań przedklinicznych zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych; należy go składać przy użyciu określonego formularza opublikowanego przez Agencję.

2.5.4. *Badania kliniczne z udziałem populacji pediatrycznej*

2.5.4.1. Strategia ogólna

W tej sekcji należy omówić i uzasadnić strategię klinicznego rozwoju pediatrycznego – w stosownych przypadkach w porównaniu z pracami rozwojowymi u dorosłych i w relacji do istniejących danych i potencjału ekstrapolacji. Powinno to obejmować wyłącznie krytyczne aspekty projektu badania i przedstawienie zalet, korzyści i wad proponowanego rozwoju klinicznego. W stosownych przypadkach można rozważyć rozszerzenie badań z udziałem dorosłych na pacjentów pediatrycznych (np. młodzież).

W tej sekcji wniosku należy również:

- omówić możliwą całkowitą lub częściową ekstrapolację danych dotyczących osób dorosłych na pacjentów pediatrycznych, jak również między podgrupami pediatrycznymi,
- wyjaśnić współzależność, pod względem powszechnie wykonywanych badań, danych i ram czasowych, pomiędzy pracami rozwojowymi u dorosłych i w populacjach pediatrycznych,
- jeśli ekstrapolacja jest istotnym elementem proponowanych prac rozwojowych, opisać w wykazie środków konkretne badanie z wykorzystaniem ekstrapolacji i z określonym protokołem, oraz
- w stosownych przypadkach omówić sposób ustalania i weryfikowania dawkowania u dzieci bardzo małych i małych.

Badania powinny być wykonywane na najmniej wrażliwych grupach, o ile to możliwe (tj. raczej z udziałem dorosłych niż dzieci, raczej z udziałem starszych dzieci niż młodszych). Jeśli wyników nie da się ekstrapolować na młodsze grupy, należy to uzasadnić.

2.5.4.2. Badania farmakokinetyczne/farmakodynamiczne z udziałem populacji pediatrycznej

W stosownych przypadkach należy rozważyć następujące aspekty:

a) badania farmakodynamiczne:

- różnice farmakodynamiczne pomiędzy populacją dorosłych a populacją pediatryczną (np. wpływ dojrzewania receptorów lub układów),
- zastosowanie modelowania farmakodynamicznego i symulacji klinicznych,
- omówienie wszelkich biomarkerów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych, oraz
- zastosowanie podejścia farmakodynamicznego, w szczególności gdy nie można oznaczyć farmakokinetyki; oraz

b) badania farmakokinetyczne:

- możliwość zastosowania oszczędnego próbkowania farmakokinetycznego,
- zastosowanie modelowania farmakokinetycznego i symulacji klinicznych,
- zastosowanie farmakokinetyki populacyjnej,
- omówienie grup wiekowych, w których konieczne są szerzej zakrojone badania, np. ze względu na spodziewaną wysoką zmienność kinetyczną, oraz
- farmakogenetyka.

#### 2.5.4.3. Badania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania

W stosownych przypadkach należy omówić następujące aspekty:

- zapotrzebowanie na określone badania ustalające zakres dawkowania,
- wybrane punkty końcowe (pierwotne lub wtórne) w ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa w każdej z odpowiednich podgrup pediatrycznych,
- problemy istotne we wszystkich proponowanych badaniach, takie jak: stosowanie placebo lub leku porównawczego, odpowiednie do wieku punkty końcowe, stosowanie zastępczych punktów końcowych, stosowanie alternatywnego projektu badania i alternatywnej analizy badań, potencjalne zapotrzebowanie na krótko- i długotrwałe badania bezpieczeństwa stosowania i potencjalnych zagrożeń według grup wiekowych,
- problemy związane z wykonalnością proponowanych badań (np. możliwości w zakresie rekrutacji),
- wszelkie potencjalne obawy związane z długotrwałym bezpieczeństwem lub długotrwałą skutecznością stosowania w populacji pediatrycznej, oraz
- konkretne środki proponowane w celu ochrony populacji pediatrycznej uczestniczącej w pracach rozwojowych, na przykład stosowanie mniej inwazyjnych metod.

#### 2.5.4.4. Podsumowanie wszystkich zaplanowanych lub trwających badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

Należy przedstawić wykaz proponowanych badań klinicznych w postaci tabelarycznej. Wykaz ten powinien składać się z proponowanych kluczowych elementów badań klinicznych zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych; wykaz należy sporządzić przy użyciu specjalnego formularza opublikowanego przez Agencję.

W tabeli należy przedstawić ramy czasowe rozpoczęcia i zakończenia każdego badania, z podaniem konkretnych dat (miesiąca i roku) albo przedziału wynoszącego do sześciu miesięcy, oraz w odniesieniu do każdego środka określić, czy wnioskuje się o odroczenie jego rozpoczęcia lub zakończenia. Ewentualnie ramy czasowe rozpoczęcia mogą być powiązane z zakończeniem badania z udziałem dorosłych („x miesięcy po zakończeniu badania y”) lub środka ujętego w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Badania kliniczne uznaje się za zakończone z dniem ostatniej wizyty ostatniego uczestnika badania lub z późniejszą datą określoną w protokole. Wskazane jest uwzględnienie w terminach przedstawionych w tabeli czasu potrzebnego na przeprowadzenie badań, przeanalizowanie ich i przedstawienie sprawozdania z badań właściwym organom.

#### 2.5.4.5. Szczegółowe informacje na temat zaplanowanych lub trwających badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

Aby ułatwić kontrolę proponowanego programu rozwoju produktów leczniczych, oprócz proponowanych kluczowych elementów wnioskodawca może przedstawić bardziej szczegółowe informacje, takie jak streszczenie protokołu badania (lub pełny protokół, o ile jest dostępny).

Należy podać dalsze informacje na temat następujących zagadnień, jeśli są dostępne i w zależności od etapu prac rozwojowych nad produktem:

- uzasadnienie rodzaju badania, projektu badania i metodyki,
- uzasadnienie dawki proponowanego produktu i schematu dawkowania oraz uzasadnienie rodzaju kontroli (np. placebo lub lek porównawczy z dawką, która będzie stosowana),
- opis obliczeń liczebności próby/mocy statystycznej (w stosownych przypadkach; łącznie ze spodziewaną wielkością badanego skutku u dzieci) zastosowanych w celu określenia proponowanej liczby pacjentów (płci męskiej i żeńskiej). Jeśli to możliwe, omówienie to powinno obejmować analizę wrażliwości (tabelaryczne zestawienie z różnymi założeniami i parametrami statystycznymi oraz wynikająca z tego liczebność prób),
- uzasadnienie odpowiednich grup wiekowych lub podgrup uwzględnionych w badaniu (i w stosownych przypadkach uzasadnienie zróżnicowanego włączania grup wiekowych (ang. *staggered inclusion*)),
- uzasadnienie proponowanego czasu trwania leczenia (i czasu trwania obserwacji po leczeniu, jeśli są uwzględnione w badaniu),
- uzasadnienie głównych kryteriów włączenia/wykluczenia,

- uzasadnienie wyboru parametrów wyników/punktów końcowych (pierwotnych, wtórnych),
- uzasadnienie oraz w razie potrzeby opis metod statystycznych o większym stopniu szczegółowości niż opis zawarty w kluczowych elementach, oraz
- omówienie możliwości postępowania w przypadku problemów z rekrutacją.

#### 2.5.5. *Inne badania*

Jeśli częścią proponowanego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej są badania z wykorzystaniem ekstrapolacji lub modelowania i symulacji, należy przedstawić wykaz proponowanych badań w postaci tabelarycznej. Wykaz ten powinien składać się z proponowanych kluczowych elementów zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych; wykaz należy sporządzić przy użyciu formularza opublikowanego przez Agencję.

Takie inne badania uznaje się za zakończone po ukończeniu odpowiedniego sprawozdania z badań.

### 2.6. **Część E: Wniosek o odroczenie**

Jeżeli rozpoczęcie lub zakończenie badania lub innego środka ujętego w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej nie jest planowane przed złożeniem wniosku o odpowiednie dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania u dorosłych, można złożyć wniosek o odroczenie. Wnioski o odroczenie powinny być uzasadnione przyczynami naukowymi i technicznymi lub związanymi ze zdrowiem publicznym.

Zgodnie z rozporządzeniem pediatrycznym odroczenie zostanie przyznane, gdy:

- właściwe jest przeprowadzenie badań z udziałem dorosłych przed rozpoczęciem badań w populacji pediatrycznej, lub
- przeprowadzenie badań w populacji pediatrycznej zajmie dłużej niż przeprowadzenie badań u dorosłych.

Z odwołaniem się do ram czasowych określonych w części D, w każdym wniosku o odroczenie rozpoczęcia lub zakończenia badań lub innych środków należy wyraźnie określić, do którego badania/środka odnoszą się odroczone ramy czasowe.

Jeśli chodzi o ramy czasowe, należy podać określone miesiące i lata albo przedział wynoszący do sześciu miesięcy; ramy czasowe dotyczące rozpoczęcia można również wyrażać w odniesieniu do prac rozwojowych u dorosłych.

Szczególny nacisk należy położyć na terminy środków w porównaniu z ramami czasowymi prac rozwojowych dla dorosłych, np. określone w wytycznej ICH E11.

### 2.7. **Część F: Załączniki**

Załączniki do wniosku powinny obejmować następujące dokumenty, jeśli są dostępne:

- piśmiennictwo (tj. opublikowaną literaturę),
- broszurę badacza (najnowszą wersję) i protokół wymienionych badań,
- najnowszą zatwierdzoną charakterystykę produktu leczniczego oraz plan zarządzania ryzykiem dotyczący produktu dopuszczonego już do obrotu,
- numery referencyjne lub kopie wszelkich porad naukowych udzielonych przez Agencję, które mają znaczenie dla pediatrycznych prac rozwojowych (farmaceutycznych, przedklinicznych i klinicznych),
- kopie wszelkich porad naukowych udzielonych przez właściwy organ krajowy, które mają znaczenie dla pediatrycznych prac rozwojowych (farmaceutycznych, przedklinicznych i klinicznych),
- kopię każdego pisemnego wniosku amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków lub kopie wszelkich porad/opinii/decyzji dotyczących informacji pediatrycznych, przekazanych przez agencję regulacyjną spoza UE,
- kopie wszelkich decyzji Komisji o oznaczeniu jako sierocy produkt leczniczy, oraz
- numery referencyjne lub kopie wszelkich wcześniejszych decyzji Agencji o planach badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub negatywnych opinii Komitetu Pediatrycznego o takich planach.

### 2.8. Modyfikacja zatwierdzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej

W art. 22 rozporządzenia pediatrycznego przewiduje się modyfikację zatwierdzonego planu w razie potrzeby. Takie modyfikacje są wymagane, gdy kluczowe elementy planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej są niewykonalne lub przestaną być właściwe. Wniosek o modyfikację zatwierdzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej nie jest konieczny, jeśli modyfikacja dotyczy tylko aspektów badania lub środka, które nie są odzwierciedlone w żadnym zatwierdzonym kluczowym elemencie.

Wnioskodawcy powinni wyjaśnić problem braku właściwości lub wykonalności związany z każdym z kluczowych elementów, w odniesieniu do których wnioskuje się o modyfikację, i określić, czy problem ten należy rozwiązać poprzez modyfikację, odroczenie lub zwolnienie. Należy przedstawić ocenę skutków zarówno wprowadzenia proponowanych zmian, jak i niedokonania takich modyfikacji.

Złożenie wniosku dotyczącego modyfikacji planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej będzie szczególnie ważne, jeśli nowe informacje będą mogły mieć wpływ na charakter lub terminy ukończenia jednego z kluczowych elementów określonych w decyzji Agencji dotyczącej planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Wnioski o modyfikację powinny mieć taką samą strukturę jak początkowy wniosek, lecz należy wypełnić tylko sekcje istotne dla zmian. Wnioskom powinny towarzyszyć streszczenia nie dłuższe niż 500 słów.

### 3. WYKONYWANIE SPRAWDZANIA ZGODNOŚCI

Zgodnie z art. 23 i 24 rozporządzenia pediatrycznego zgodność z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej jest sprawdzana na różnych etapach przez właściwe organy krajowe lub przez Agencję:

- zgodnie z art. 23 może zająć konieczność sprawdzenia zgodności w ramach stwierdzania ważności wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ich rozszerzeń lub zmian, które to czynności wchodzą w zakres obowiązków określonych w art. 7, 8 lub 30. Niezgodność będzie prowadzić do stwierdzenia nieważności wniosku,
- stwierdzanie ważności wniosków nie może wymagać procedury sprawdzania zgodności, jeśli żadne z badań ani żaden z innych środków w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej nie kończą się przed złożeniem wniosku, oraz
- zgodnie z art. 24 wykrycie niezgodności w trakcie przeprowadzania oceny naukowej ważnego wniosku doprowadzi do tego, że w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu nie zostanie umieszczone oświadczenie stwierdzające zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3; produkt leczniczy nie będzie się kwalifikować do nagród i zachęt przewidzianych w art. 36, 37 i 38.

Sprawdzenie zgodności przed stwierdzeniem ważności wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub po nim ma szczególne znaczenie. W art. 23 przewidziano, że Komitet Pediatryczny może na żądanie wydać opinię na temat zgodności, i określono w nim, kto może się o taką opinię ubiegać i kiedy. Na przykład Agencja lub właściwe organy krajowe mogą podczas procedury stwierdzania ważności wniosku wezwać Komitet Pediatryczny do wydania opinii. Zgodnie z art. 23 ust. 3 akapit drugi państwa członkowskie muszą uwzględnić opinię Komitetu Pediatrycznego.

Sprawdzanie zgodności posłuży ustaleniu:

- czy dokumenty złożone zgodnie z art. 7 ust. 1 obejmują wszystkie podgrupy populacji pediatrycznej,
- w przypadku wniosków objętych art. 8 rozporządzenia pediatrycznego, czy dokumenty złożone zgodnie z art. 7 ust. 1 obejmują dotychczasowe i nowe wskazania, postacie farmaceutyczne i drogi podania, oraz
- czy wszystkie środki w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zostały zrealizowane zgodnie z kluczowymi elementami określonymi w decyzji zatwierdzającej ten plan.

Badania lub inne środki sprawdzane pod kątem zgodności są tymi badaniami i środkami, które dotyczą stanu chorobowego obejmującego wskazanie, w odniesieniu do którego składany jest wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, i które w momencie złożenia wniosku miały być zakończone. W przypadku gdy zakres wniosku jest wyjątkowo objęty więcej niż jednym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej, wszystkie te plany zostaną sprawdzone pod kątem zgodności.

Każda konieczna modyfikacja planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej powinna zostać dokonana przed złożeniem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub o zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Aby ułatwić pracę właściwych organów oraz, w stosownych przypadkach, Komitetu Pediatrycznego przy formułowaniu opinii o zgodności, zachęca się wnioskodawców do przedstawienia sprawozdania na temat zgodności wraz z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, rozszerzenie lub zmianę. Dodatkowo w odniesieniu do produktów dopuszczonych do obrotu krajowego wnioskodawca powinien przedstawić właściwym organom krajowym najnowszą pełną decyzję Agencji (która zawiera opinię z kluczowymi elementami oraz sprawozdanie podsumowujące).

W przypadku produktów leczniczych podlegających art. 7 lub 8 w sprawozdaniu na temat zgodności należy wskazać w postaci tabeli, w jaki sposób każda podgrupa populacji pediatrycznej, a w przypadku wniosków podlegających art. 8, w jaki sposób każde z dotychczasowych i nowych wskazań, postaci farmaceutycznych i dróg podania zostały ujęte w dokumentach, o których mowa w art. 7 ust. 1.

Należy zamieścić oddzielną tabelę obejmującą stanowisko wnioskodawcy w sprawie zgodności z kluczowymi elementami oraz, jeśli złożono je z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, dla każdego kluczowego elementu planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej należy podać odniesienie do lokalizacji we właściwym module takiego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W przypadku modyfikacji planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej tabela powinna się opierać na ostatniej decyzji Agencji.

Należy zauważyć, że:

- odpowiedni właściwy organ lub Agencja dokonają szczegółowego sprawdzenia każdego kluczowego elementu zatwierzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej z tym, co rzeczywiście zostało złożone,
- wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu będą zobowiązani do zachowania zgodności z każdym kluczowym elementem,
- drobne odchylenia od kluczowych elementów żądanych przez właściwy organ, który wydał pozwolenie na badanie, nie powinny mieć wpływu na zgodność, oraz
- jeśli w decyzji Agencji zastosowano sformułowania warunkowe, np. „mogłoby” lub „takie jak”, zgodność może być potwierdzona nawet wtedy, gdy te środki nie zostały zrealizowane w sugerowany sposób.

Jeśli tylko niektóre środki, o których mowa w decyzji Agencji, miały być zakończone w momencie składania wniosku, Agencja lub Komitet Pediatryczny wydadzą wnioskodawcy pismo potwierdzające zgodność tych środków lub brak ich zgodności. W przypadku niepotwierdzenia zgodności przyczyny zostaną szczegółowo opisane w sprawozdaniu.

Sprawdzanie zgodności na mocy art. 23 pozostaje bez uszczerbku dla możliwości stwierdzenia przez właściwy organ podczas przeprowadzania oceny naukowej ważnego wniosku, że badania nie są w rzeczywistości zgodne z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej.

Oświadczenie stwierdzające zgodność powinno być zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Można to zrobić poprzez włączenie go do innych informacji technicznych stanowiących część pozwolenia na dopuszczenie do obrotu („dokumentacja techniczna”), w którym to przypadku właściwe organy krajowe – lub Agencja w przypadku zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub rozszerzeń pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej – muszą potwierdzić wobec posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, że czynność ta została wykonana.

W przypadku gdy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej nie obejmuje żadnego badania rozpoczętego przed wejściem w życie rozporządzenia pediatrycznego (tj. przed dniem 26 stycznia 2007 r.), oświadczenie stwierdzające zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3, będzie miało następujące brzmienie:

„Prace rozwojowe nad tym produktem są zgodne ze wszystkimi działaniami w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej [numer referencyjny]. Wszystkie badania zostały zakończone po wejściu w życie rozporządzenia (WE) nr 1901/2006”.

W przypadku gdy plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej obejmuje pewne badania zakończone przed wejściem w życie rozporządzenia pediatrycznego, oświadczenie stwierdzające zgodność będzie miało następujące brzmienie:

„Prace rozwojowe nad tym produktem są zgodne ze wszystkimi działaniami w zatwierdzonym planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej [numer referencyjny]. Do celów zastosowania art. 45 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 istotne badania w ramach zatwierzonego planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej zostały zakończone po wejściu w życie tego rozporządzenia”.

#### 4. **KRYTERIA OCENY ISTOTNOŚCI BADAŃ ZGODNIE Z ART. 45 UST. 3 ROZPORZĄDZENIA PEDIATRYCZNEGO**

##### 4.1. **Kontekst**

Aby plany badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej kwalifikowały się do nagród i zachęt, o których mowa w art. 36, 37 i 38 rozporządzenia pediatrycznego, plany, które obejmują badania rozpoczęte lub zakończone przed wejściem w życie tego rozporządzenia, muszą obejmować „istotne” badania, które zostały rozpoczęte lub zakończone po tym terminie (zob. art. 45 ust. 3). W oświadczeniu stwierdzającym zgodność, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia, należy wskazać, czy badania te uważa się za „istotne” w rozumieniu art. 45 ust. 3.

Badanie zostanie uznane za zakończone po wejściu w życie tego rozporządzenia, jeśli data ostatniej wizyty ostatniego pacjenta przypada po tym terminie. Otwarte przedłużenia badań, polegające na utrzymaniu leczenia pacjentów, nie będą uważane za kontynuowane po wejściu w życie rozporządzenia, jeśli przedłużenie takie nie było uwzględnione w protokole złożonym w odpowiednich właściwych organach.

##### 4.2. **Kryteria oceny**

Zasadniczo istotność badań ustala się raczej na podstawie znaczenia klinicznego danych wygenerowanych w odniesieniu do populacji pediatrycznej niż na podstawie liczby badań. W wyjątkowych przypadkach zbiór nieistotnych badań można uznać za istotny, jeśli można się spodziewać, że wyniki rozpatrywane łącznie dostarczą ważnych, istotnych klinicznie informacji.

Agencja lub właściwe organy ocenią znaczenie każdego z badań proponowanych w planie badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej indywidualnie dla każdego przypadku. Poniższe przykłady przedstawiono jednak jako wytyczne do oceny znaczenia badania.

Za istotne będzie się zasadniczo uważać następujące typy badań:

- a) porównawcze badania skuteczności (randomizowane/z lekiem porównawczym lub placebo);
- b) badania ustalające zakres dawkowania;
- c) prospektywne badania bezpieczeństwa klinicznego, jeśli oczekuje się, że ich wyniki przyczynią się w istotny sposób do bezpiecznego stosowania produktu leczniczego w populacji pediatrycznej (obejmują one badania nad wzrostem i rozwojem);
- d) badania mające na celu uzyskanie nowej, właściwej dla danego wieku, postaci użytkowej, jeśli oczekuje się, że postać ta będzie miała znaczenie kliniczne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego w populacji pediatrycznej; oraz
- e) kliniczne badania farmakokinetyczne/farmakodynamiczne, które mogą dostarczyć istotnych danych, które wykluczyłyby konieczność przeprowadzenia badania skuteczności klinicznej i w związku z tym zmniejszyłyby liczbę dzieci, które trzeba byłoby włączyć do większego badania.

Aby badania mogły zostać uznane za istotne, powinny one zwykle obejmować kilka podgrup pediatrycznych, chyba że przyznano zwolnienie. Badania przeprowadzone w pojedynczej podgrupie populacji pediatrycznej mogłyby jednak zostać uznane za istotne, jeśli:

- będą wystarczająco szeroko zakrojone, lub
- przyczynią się one w istotny sposób do leczenia dzieci, lub
- zostaną przeprowadzone w podgrupie uważanej za szczególnie trudną do zbadania, na przykład w podgrupie noworodków.

Jeśli są już dostępne wystarczające dane dotyczące jednej podgrupy pediatrycznej lub większej ich liczby, należy unikać powtarzania badań; niepotrzebne badania nie zostaną uznane za istotne.

## ZAŁĄCZNIK

**Kluczowe elementy**

1. Prace rozwojowe nad pediatryczną postacią użytkową:
  - a) postać farmaceutyczna, postać użytkowa, moc, droga podania w odniesieniu do rozwoju na potrzeby stosowania w pediatrii;
  - b) ramy czasowe zakończenia.
2. Badania przedkliniczne:
  - a) rodzaj badania;
  - b) cele i pomiar wyników;
  - c) badany układ;
  - d) droga podania i dawkowanie;
  - e) okres podawania;
  - f) ramy czasowe zakończenia.
3. Badania kliniczne z udziałem populacji pediatrycznej:
  - a) rodzaj badania;
  - b) projekt badania i kontrola;
  - c) główne cele;
  - d) populacja objęta badaniem i podgrupy pediatryczne, w których badanie zostanie przeprowadzone (wraz z kluczowymi kryteriami włączenia i wykluczenia);
  - e) minimalna liczba uczestników badania;
  - f) pediatryczna postać użytkowa zastosowana w badaniu, zakres dawkowania, schemat dawkowania, droga podania;
  - g) minimalny czas trwania badania;
  - h) pierwotny punkt końcowy (i główne wtórne punkty końcowe) oraz czas oceny;
  - i) plan statystyczny;
  - j) ramy czasowe zakończenia.
4. Badania z wykorzystaniem modelowania i symulacji:
  - a) cel i opis modelu;
  - b) dane, które mają być wykorzystane do budowy modelu;
  - c) metodyka i oprogramowanie;
  - d) zmienne towarzyszące;
  - e) kwalifikacja modelu;
  - f) ramy czasowe zakończenia.



5. Badania z wykorzystaniem ekstrapolacji:

- a) rodzaj i projekt badania;
- b) cel;
- c) metodyka;
- d) populacja objęta badaniem i podgrupy populacji;
- e) minimalna liczba uczestników badania;
- f) ramy czasowe zakończenia.

Kluczowe elementy nie powinny zawierać zbędnych szczegółów. W zależności od specyfiki wniosku uwzględnienie wszystkich kluczowych elementów w każdym środku/badaniu może nie być konieczne. W należycie uzasadnionych przypadkach mogą być wymagane dodatkowe kluczowe elementy. Może to dotyczyć w szczególności produktów oznaczonych jako sieroce, produktów leczniczych terapii zaawansowanej, immunologicznych produktów leczniczych, produktów radiofarmaceutycznych oraz produktów leczniczych produkowanych na bazie krwi ludzkiej lub ludzkiego osocza.

---