

## II

(Közlemények)

AZ EURÓPAI UNIÓ INTÉZMÉNYEITŐL ÉS SZERVEITŐL SZÁRMAZÓ  
KÖZLEMÉNYEK

## BIZOTTSÁG

**A Bizottság közleménye – Iránymutatás a gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyásával vagy módosításával kapcsolatos kérelmek és a mentesítésekkel vagy halasztásokkal kapcsolatos kérelmek formájáról és tartalmáról, valamint a megfelelési ellenőrzések működéséről és a vizsgálatok jelentőségének értékelésre szolgáló kritériumokról**

(2008/C 243/01)

## 1. BEVEZETÉS

A gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet<sup>(1)</sup> (a továbbiakban: gyermekgyógyászati rendelet) 2007. január 26-án lépett hatályba. A gyermekgyógyászati rendelet célja, hogy megkönnyítse a gyermekpopuláció körében történő felhasználásra szánt gyógyszerek fejlesztését és az ezekhez való hozzáférést, biztosítsa, hogy a gyermekpopuláció kezelésére használt gyógyszerek magas színvonalú kutatás tárgyát képezzék, és a gyermekpopuláció körében való felhasználásuk érdekében megfelelő engedélyeztetésen essenek át, valamint hogy javítsa a rendelkezésre álló, a gyógyszereknek a különböző gyermekpopulációk körében való felhasználásáról szóló tájékoztatást. Ezeket a célkitűzéseket oly módon kell teljesíteni, hogy ne tegyék ki a gyermekpopulációt szükségtelen klinikai vizsgálatoknak, és anélkül, hogy a más életkorú populációknak szánt gyógyszerkészítmények engedélyeztetése késedelmet szenvedne.

E célkitűzések teljesítése érdekében a gyermekgyógyászati rendelet a gyógyszeripar számára számos követelményt támaszt a gyógyszerek fejlesztése esetére és jutalmat tűz ki a gyógyszeripar számára, ha a gyermekekre vonatkozó vizsgálataikban teljes mértékben eleget tesznek a követelményeknek. A gyermekgyógyászati rendelet új típusú forgalombahozatali engedélyt hoz létre: a gyermekgyógyászati felhasználásra szóló forgalombahozatali engedélyt a lejárt szabadalmú gyógyszerek gyermekek számára történő fejlesztése ösztönzésére. A gyermekgyógyászati rendelet emellett megteremti a gyermekgyógyászati rendelet működtetésének jogi kereteit, beleértve az Európai Gyógyszerügynökségen belül működő (a továbbiakban: Ügynökség) gyermekgyógyászati bizottságot.

A gyermekgyógyászati rendelet 10. cikkének megfelelően az iránymutatás részletes szabályokat tartalmaz a gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyásával vagy módosításával

kapcsolatos kérelmek és a mentesítésekkel vagy halasztásokkal kapcsolatos kérelmek formájáról és tartalmáról. Az iránymutatás emellett meghatározza a gyermekgyógyászati rendelet 23. cikkében és 28. cikkének (3) bekezdésében említett megfelelési ellenőrzések működésére vonatkozó szabályokat<sup>(2)</sup>. Végetetül a gyermekgyógyászati rendelet 45. cikkének (4) bekezdésével összhangban az iránymutatás megadja a gyermekgyógyászati rendelet hatályba lépését megelőzően kezdődött és azt követően lezárult vizsgálatok jelentőségére vonatkozó értékelési kritériumokat<sup>(3)</sup>.

Az iránymutatás szempontjából releváns fogalom meghatározásokat a 2001/83/EK irányelv, a 2001/20/EK irányelv, a 141/2000/EK rendelet, valamint a gyermekgyógyászati rendelet tartalmazza. Emellett az iránymutatás a következő fogalmakat és definíciókat alkalmazza.

- a) **állapot**: a szervezet rendes felépítésétől vagy működésétől való bármely eltérés, amely jelek és tünetek jellemző csoportja által nyilvánul meg (rendszerint felismert, megkülönböztethető betegség vagy szindróma);
- b) **a gyermekgyógyászati vizsgálati terv javallata**: gyermekgyógyászati vizsgálat céljából a gyermekgyógyászati vizsgálati terv benyújtásakor a gyermekpopulációban javasolt javallat(ok). A javallatnak meg kell határozni, hogy a gyógyszer valamely állapot diagnózisa, megelőzése vagy kezelése céljából tervezik-e alkalmazni;

<sup>(2)</sup> A gyermekgyógyászati rendelet 10. cikke szerint: „A tagállamokkal, az Ügynökséggel és más érdekelt felekkel folytatott konzultáció alapján a Bizottság kidolgozza azokat a formátumra és a tartalomra vonatkozó részletes szabályokat, amelyeknek a gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyásával vagy módosításával kapcsolatos kérelmeknek és a mentesítésekkel vagy halasztásokkal kapcsolatos kérelmeknek meg kell felelniük ahhoz, hogy érvényesnek minősüljenek, valamint a 23. cikkben és a 28. cikk (3) bekezdésében említett megfelelési ellenőrzés lefolytatására vonatkozó részletes szabályokat”.

<sup>(3)</sup> A gyermekgyógyászati rendelet 45. cikkének (4) bekezdése szerint: „A Bizottság az Ügynökséggel egyeztetve iránymutatásokat dolgoz ki annak érdekében, hogy megállapítsa a (3) bekezdés szerinti vizsgálatok jelentőségével kapcsolatos értékelési kritériumokat”.

<sup>(1)</sup> HLL 378., 2006.12.27., 1. o.

- c) **javasolt terápiás alkalmazási terület:** a gyermekgyógyászati vizsgálati terv benyújtásakor a felnőttgyógyászatban és/vagy a gyermekpopulációban a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben javasolt felhasználási terület;
- d) **megadott terápiás alkalmazási terület:** a forgalombahozatali engedélyben feltüntetett terápiás javallat felnőtteknél és/vagy a gyermekpopulációban. Ez a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben benyújtott adatok minőségére, biztonságosságára és hatásosságára irányuló vizsgálat eredménye;
- e) **intézkedések:** a gyermekgyógyászati rendelet 15. cikke (2) bekezdésének alkalmazásában: azok a javasolt vizsgálatok, kísérletek, adatok és gyógyszerfejlesztés, melyek célja új tudományos információk létrehozása annak biztosítása érdekében, hogy rendelkezésre álljanak azok a szükséges adatok, melyek meghatározzák a gyermekgyógyászati célú gyógyszer forgalombahozatali engedélyének feltételeit, beleértve az adott állapot által érintett gyermekpopuláció valamennyi alcsoportjában életkornak megfelelő összetétel kifejlesztését, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben meghatározottak szerint.

## 2. 1. SZAKASZ: A GYERMEKGYÓGYÁSZATI VIZSGÁLATI TERV JÓVÁHAGYÁSÁVAL VAGY MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS KÉRELMEK ÉS A MENTESÍTÉSEKKEL VAGY HALASZTÁSOKKAL KAPCSOLATOS KÉRELMEK FORMÁJA ÉS TARTALMA

### 2.1. Általános elvek és forma

Elismert tény, hogy a gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyásával vagy módosításával kapcsolatos kérelmek és a mentesítésekkel vagy halasztásokkal kapcsolatos kérelmek vonatkozásában rendelkezésre álló információk mennyisége jelentősen különbözhet attól függően, hogy a gyógyszer korai klinikai fejlesztés szakaszában van-e, vagy már rendelkezik forgalombahozatali engedéllyel és jelenleg új vagy kiterjesztett alkalmazások tekintetében vizsgálják. Mivel a gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyásával vagy módosításával kapcsolatos kérelmek és a mentesítésekkel vagy halasztásokkal kapcsolatos kérelmek esetében a termék fejlesztésének aktuális szakaszától függetlenül ugyanazt a formát kell használni, a kérelem bizonyos szakaszaiban nem mindig lehetséges átfogó információkat megadni. Ebben a helyzetben az adatok vagy információk hiányát jelezni kell a releváns szakaszban. A kérelemnek azonban tartalmaznia kell a gyermekgyógyászati vizsgálati terv értékelésére, valamint a mentesítésekkel vagy halasztásokkal kapcsolatos kérelmekre vonatkozó minden rendelkezésre álló releváns információt, függetlenül attól, hogy az a termékre nézve kedvező-e. Ebbe beletartoznak bármilyen, a gyógyszerre vonatkozó befejezetlen vagy megszüntetett farmakotoxikológiai vizsgálattal, klinikai vizsgálattal vagy kísérlettel kapcsolatos, és/vagy a kérelem körén kívül eső terápiás javallatokra vonatkozó befejezett kísérlettel kapcsolatos adatok.

Ugyanolyan formájú kérelmet kell használni gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyására irányuló, mentesítéssel vagy halasztással kapcsolatos kérelmek, illetve ezek kombinációja esetében. A kérelem különböző részei a kérelmek különböző típusaira vonatkoznak, az alábbi módon:

- A. rész: adminisztratív információk és kísérőirat.
- B. rész: A gyógyszer általános fejlesztése, beleértve az állapotokra vonatkozó információkat.

- C. rész: Termékspecifikus mentesítési kérelmek.
- D. rész: Gyermekgyógyászati vizsgálati terv.
- E. rész: Halasztás iránti kérelmek.
- F. rész: Mellékletek.

Az azonos formátum következtében a dokumentum egyes részei csak bizonyos típusú kérelmekre vonatkoznak.

A gyermekgyógyászati rendelet 7. cikkének (2) bekezdésével összhangban mentesítés vagy gyermekgyógyászati vizsgálati terv esetében (halasztással vagy anélkül) egyetlen kérelem vonatkozik a gyermekpopuláció valamennyi alcsoportjára. A gyermekgyógyászati rendelet 8. cikkének hatálya alá tartozó termékekre vonatkozó kérelmek kiterjednek a meglévő és új javallatokra, gyógyszerformákra és alkalmazási módokra. Ebben az esetben a kérelemben szerepelnie kell egy átfogó gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek. Hasonlóképpen, ha egyszerre több javallat kifejlesztésére törekednek, a kérelemnek csak egy átfogó gyermekgyógyászati vizsgálati tervet kell tartalmaznia.

A gyermekpopuláció a 18. cikk meghatározása szerint „a népességnek az a része, amelynek életkora a születés és 18 év között van”. Ezt úgy kell értelmezni, hogy a 18. évet betöltött személyek már nem tartoznak a gyermekpopulációba. A gyermekpopuláció számos alcsoportból áll, melyeket például nemzetközi iránymutatások határoznak meg (!): koraszülött és újszülött 0–27 napos korig, csecsemő 1 hónaptól 23 hónapos korig, gyermek 2–11 éves korig, serdülő 12–18 éves kor között. Ha más alcsoportok alkalmazása megfelelőbb, ez elfogadható lehet, de az alcsoport megválasztását meg kell magyarázni és indokolni kell.

Gyermekgyógyászati vizsgálati terv gyermekgyógyászati célú forgalombahozatali engedély számára történő előkészítése során figyelembe kell venni, hogy a gyógyszer terápiás célból szükséges lehet-e valamennyi gyermekgyógyászati alcsoport számára.

A kérelmek benyújtásának megkönnyítésére az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) online módon elérhetővé tett olyan formanyomtatványokat, amelyek követik az iránymutatás szerkezetét (internet cím: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

### 2.2. A. rész: Adminisztratív információk és kísérőirat

Elismert tény, hogy a termékfejlesztés kezdeti szakaszában nem lehetséges átfogó választ adni a kérelem A. részének valamennyi szakaszára. Az A. rész valamennyi szakaszát ki kell azonban tölteni, jelezve, ha az információ nem áll rendelkezésre.

#### 2.2.1. A.1: A kérelmező, valamint a kapcsolattartó személy neve vagy cégneve és címe

Meg kell adni a gyermekgyógyászati vizsgálati terv, mentesítés vagy halasztás kérelmezőjének nevét és címét. A kérelmező bármely, az Európai Gazdasági Térségben letelepedett jogi vagy természetes személy, illetve vállalat lehet. Meg kell adni annak a személynek a nevét is, akit felhatalmaznak arra, hogy az eljárás során a kérelmező nevében az Ügynökséggel az eljárás során és az Ügynökség határozatát követően tartsa a kapcsolatot, amelyben ez a személy nem a kérelmező.

(!) Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) E11 iránymutatása: [www.ich.org](http://www.ich.org)

Tekintettel arra, hogy az Ügynökség határozatait nyilvánosságra hozzák, a kérelmezőt felkéri, hogy adjon meg kapcsolattartót (telefonszám/faxszám, e-mail) az érdekelt felektől származó kérdések fogadására, melyeket az Ügynökség a határozatokkal együtt nyilvánosságra hoz.

Meg kell jelölni, hogy a kérelmező a 2049/2005/EK bizottsági rendelet <sup>(1)</sup> értelmében mikro-, kis- vagy középvállalkozásnak minősül-e.

#### 2.2.2. A.2: A hatóanyag neve

A hatóanyagot ajánlott nemzetközi szabadnevével (INN) kell megadni, adott esetben feltüntetve só vagy hidrát formáját is. Ha még nem áll rendelkezésre ajánlott nemzetközi szabadnév, a javasolt nemzetközi szabadnevet kell megadni. Ha nem létezik nemzetközi szabadnév, az európai gyógyszerkönyv szerinti nevet kell használni, ha pedig a hatóanyag nem szerepel az európai gyógyszerkönyvben, akkor az általánosan használt közönséges nevet. Közönséges név hiányában a pontos tudományos megnevezést kell megadni. Azon anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek pontos tudományos megnevezéssel, azt kell megadni, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve. Vállalati vagy laboratóriumi kód nem használható a hatóanyag egyetlen azonosítójaként.

A kérelmek beadásának időzítésére tekintettel előfordulhat, hogy csak a hatóanyag előzetes nevét lehet megadni. Ebben a helyzetben és abban az esetben, ha a kérelem ismét benyújtásra kerül (pl. gyermekgyógyászati vizsgálati terv módosítása céljából), javasolt, hogy a dokumentumban szerepeljen minden ezt követő névváltozás.

#### 2.2.3. A.3: A termék típusa

Meg kell határozni, hogy a kérelem milyen terméktípusra vonatkozik (pl. kémiai anyag, biológiai termék, vakcina, génterápiás termék, szomatikus sejterápiás gyógyszer). Emellett lehetőség szerint meg kell határozni a farmakológiai célpontot és a hatásmechanizmust. Ha létezik farmakoterápiás csoport és anatómiai terápiás kémiai kód (ATC), azt meg kell adni. A Közösségben még nem engedélyezett termékek vagy olyan engedélyezett termékek esetében, melyekre új javallat kifejlesztését javasolják, meg kell adni, hogy a gyógyszert (függetlenül attól, hogy felnőttek vagy gyermekek kezelésére szánják) a benyújtás idején milyen állapot(ok) diagnózisára, megelőzésére vagy kezelésre tervezik, jóváhagyott osztályozási rendszerrel – mint például az Egészségügyi Világszervezet Betegségek nemzetközi osztályozása (BNO) – összhangban.

#### 2.2.4. A.4: A gyógyszer részletes adatai

Az, hogy pontosan mely információkat kell feltüntetni, attól függ, hogy a kérelem a következők közül mire vonatkozik:

1. a gyermekgyógyászati rendelet 7. cikke, a Közösségben (EGT) még nem engedélyezett gyógyszer;
2. a gyermekgyógyászati rendelet 8. cikke, a Közösségben (EGT) engedélyezett gyógyszer, amely kiegészítő oltalmi tanúsít-

vánnyal vagy kiegészítő oltalmi tanúsítvány megadására feljogosító szabadalommal védett; vagy

3. a gyermekgyógyászati rendelet 30. cikke, gyermekgyógyászati felhasználásra szóló forgalombahozatali engedély céljából fejlesztett termék.

A gyermekgyógyászati rendelet 7. vagy 8. cikkének hatálya alá tartozó gyógyszerek esetében meg kell adni a fejlesztés alatt álló összes különféle összetételekre vonatkozó információkat, függetlenül a gyermekpopulációban való jövőbeni használatától. Emellett a 8. cikk hatálya alá tartozó termékekre vonatkozó kérelmek esetében az A6. szakaszban meg kell adni az engedélyezett hatáserősség(ek)re, gyógyszerformá(k)ra vagy alkalmazási mód(ok)ra vonatkozó információkat. A gyermekgyógyászati felhasználásra szóló forgalombahozatali engedély céljából fejlesztett termékek esetében meg kell adni a javasolt hatáserősség(ek)re, gyógyszerformá(k)ra vagy alkalmazási mód(ok)ra vonatkozó információkat.

#### 2.2.5. A.5: Az állapottal és a gyermekpopulációban való kialakulásával összefüggő klinikai vizsgálatokra vonatkozó szabályozási információk

Ebben a szakaszban táblázatos formában meg kell adni az állapottal és a gyógyszer gyermekpopuláció számára való fejlesztésével összefüggő klinikai kísérletekre vonatkozó szabályozási információkat. Az EGT területén végzett klinikai kísérletek tekintetében egy olyan táblázatot kell megadni, amely tartalmazza a gyermekeknél – és, amennyiben a gyermekpopuláció szempontjából releváns, felnőtteknél – előforduló betegségekre vonatkozó klinikai vizsgálatok adatait. Az EGT-n kívül végzett klinikai vizsgálatok esetében olyan táblázatot kell megadni, amely kizárólag gyermekeknél elvégzett, a betegséggel összefüggő klinikai vizsgálatokra vonatkozik.

Az adott információknak, függetlenül attól, hogy az EGT-ben vagy azon kívül végzett vizsgálatokra vonatkoznak-e, tartalmazniuk kell egy nyilatkozatot arról, hogy az egyes klinikai vizsgálatokat a helyes klinikai gyakorlat (Good Clinical Practice, GCP) szerint végezték-e.

#### 2.2.6. A.6: A gyógyszer forgalombahozatali engedélyének státusza

Táblázatos formában meg kell adni a gyógyszer forgalombahozatali helyzetére vonatkozó információkat.

A még nem engedélyezett gyógyszerek esetében, amelyek a gyermekgyógyászati rendelet 7. cikkének hatálya alá tartoznak, meg kell adni az EGT-n kívüli forgalombahozatali engedély státuszát.

A forgalomba hozott és kiegészítő oltalmi tanúsítvánnyal vagy kiegészítő oltalmi tanúsítvány megadására feljogosító szabadalommal védett gyógyszerek esetében, amelyek a gyermekgyógyászati rendelet 8. cikkének hatálya alá tartoznak, meg kell adni az EGT-n belüli forgalombahozatali státuszt, az EGT-n kívüli engedélyezési státusz tekintetében pedig csak a gyermekekre vonatkozó engedélyezésekkel kapcsolatos információkat kell feltüntetni.

<sup>(1)</sup> HLL 329., 2005.12.16., 4. o.

A gyermekgyógyászati felhasználásra szóló forgalombahozatali engedély céljából fejlesztett termékek esetében meg kell adni az ugyanazon hatóanyagot tartalmazó, EGT-n belüli engedélyezett gyógyszerekre vonatkozó információkat.

Meg kell adni azon szabályozási intézkedések adatait is, amelyek biztonsági okokból korlátozzák a gyógyszer használatát az EGT-n kívül. Ebbe beletartozik a termék kivonása, a javallat korlátozása vagy új ellenjavallat a gyógyszer vonatkozásában.

#### 2.2.7. A.7: A szabályozó hatóságoktól származó tanácsok a gyermekpopuláció számára való fejlesztésre vonatkozóan

A gyermekgyógyászati bizottság számára meg kell adni az illetékes hatóságoknak – beleértve harmadik országok hatóságait – a gyógyszer gyermekgyógyászati célú fejlesztésére vonatkozó határozatait, véleményét és tanácsait (beleértve a tudományos tanácsadást). Ebbe beletartozik valamely szabályozó hatóság által kibocsátott, gyermekgyógyászati információ iránti írásbeli megkeresés is. A kérelem A.10. szakaszában mellékelni kell a releváns dokumentumok másolatát.

#### 2.2.8. A.8: A ritka betegségek gyógyszereinek státusza az EGT-ben

Egyértelműen fel kell tüntetni, ha a gyógyszert az Európai Bizottság határozata ritka betegségek gyógyszerének minősítette. Ritka betegségek gyógyszerének esetében fel kell tüntetni a ritka betegségek gyógyszereinek közösségi nyilvántartása szerinti számot. Ritka betegség gyógyszerének való minősítés iránti kérelem esetén ezt fel kell tüntetni, és folyamatban lévő kérelmek esetében meg kell adni az EMEA által adott, a ritka betegségek gyógyszerének való minősítés eljárásának számát.

#### 2.2.9. A.9: Forgalombahozatali engedély/a termékvonal kiterjesztése/módosítás iránti tervezett kérelem

A forgalombahozatali engedély vagy adott esetben módosítás iránti kérelem beadásának tervezett időpontját meg kell adni annak feltüntetésével együtt, hogy a kérelmet várhatóan központosított, kölcsönös elismerési és decentralizált eljárás útján nyújtják-e be. A még nem engedélyezett gyógyszerek esetében, amelyek a gyermekgyógyászati rendelet 7. cikkének hatálya alá tartoznak, meg kell adni a felnőttekre vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatok befejezésének időpontját.

#### 2.2.10. A.10: Az adott esetben mellékelendő dokumentumok

Amennyiben rendelkezésre állnak, a következő dokumentumokat kell csatolni e szakaszban:

- a kérelmező nevében kapcsolattartásra felhatalmazott személy felhatalmazása,
- az Európai Gyógyszerügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságától származó bármilyen tudományos tanácsadás másolata,
- valamely EGT-ország illetékes hatóságai által kiadott tudományos tanácsadás másolata,
- másolat az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerhivatalának (FDA) írásos megkereséséről és/vagy az EGT-n kívüli

szabályozó hatóság által adott gyermekgyógyászati információkra vonatkozó tanácsról/véleményről/határozatról,

- a ritka betegségek gyógyszereinek minősítéséről szóló bármely bizottsági határozat másolata,
- az EMEA gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó korábbi határozatának másolata, illetve a gyermekgyógyászati bizottság a tervre vonatkozó kedvezőtlen véleményének másolata,
- az EGT-ben a közelmúltban megadott reprezentatív alkalmazási előírás másolata.

#### 2.2.11. A.11: Az EMEA határozatainak fordítását összefoglaló táblázat

Ha az EMEA határozatát az angoltól eltérő hivatalos közösségi nyelven kéri, a hatóanyag és a betegség nevét, a gyógyszerformát és az alkalmazási módot az érintett nyelven kell megadni.

### 2.3. B. rész: a gyógyszer általános fejlesztése, beleértve az állapotokra vonatkozó információkat

A gyermekgyógyászati rendelet 7. és 8. cikkének hatálya alá tartozó kérelmek céljára fejlesztett gyógyszerek esetében a B. részben fel kell sorolni minden egyes javallat és a gyermekpopuláció minden alcsoportja vonatkozásában azt, hogy a 7. és 8. cikk követelményei hogyan teljesülnek. Ennek a résznek a gyermekpopulációban előforduló betegségekre/állapotokra vonatkozó információkat is tartalmaznia kell – beleértve azok hasonlóságát a felnőttpopulációban és a gyermekpopuláció különböző alcsoportjain belül előforduló betegséghez – az előfordulás, gyakoriság, diagnózis és kezelési módszerek, valamint alternatív kezelések tekintetében.

Ha a gyógyszert gyermekgyógyászati használatra fejlesztik, előfordulhat, hogy a B. részben kért információk némelyike nem áll rendelkezésre, amit egyértelműen fel kell tüntetni.

#### 2.3.1. B.1: A betegség/állapot a különböző populációkban megnyilvánuló hasonlóságainak és különbségeinek taglalása

Minden egyes olyan betegség vagy állapot esetében, amelyre már vonatkozik engedélyezett javallat, valamint minden egyes olyan betegség vagy állapot esetében, amellyel új fejlesztés foglalkozik (pl. új gyógyszer vagy engedélyezett gyógyszer új javallata), a kérelemben fel kell tüntetni, hogy előfordul-e a gyermekpopulációban. Meg kell adni a betegségek vagy állapotok leírását a lehetséges különbségek vagy hasonlóságok megvitatása érdekében:

- a felnőtt- és gyermekpopuláció között,
- a gyermekpopuláció különböző alcsoportjai között.

Hangsúlyozni kell a betegség súlyosságának mértékét, a betegség etiológiáját, epidemiológiáját, klinikai megjelenését és prognózisát, valamint pathofiziológiáját a gyermekpopuláció különböző alcsoportjaiban. Ez alapulhat megjelent referenciákon vagy szakkönyveken.

Információt kell szolgáltatni a betegség/állapot legkorábbi megjelenéséről, valamint az érintett életkoráról, továbbá lehetőség szerint a Közösségben való előfordulásáról/gyakoriságáról, különösen meghatározott gyermekgyógyászati alcsoportokra vonatkozó termékspecifikus mentesítési kérelem esetében. Ez az információ adott esetben közzétett referenciákon is alapulhat.

Rövid leírásban ismertetni kell a farmakológiai tulajdonságokat és a hatásmechanizmust. A termék (ismert vagy várható) biztonságosságának és hatásosságának bármely előre jelezhető különbségét vagy hasonlóságát ismertetni kell az alábbiak összehasonlítására összpontosítva:

- a felnőtt- és gyermekpopuláció között,
- a gyermekpopuláció különböző alcsoportjai között.

### 2.3.2. B.2: A gyermekpopulációban jelenleg alkalmazott diagnosztikai, megelőzési és kezelési módszerek

Azon betegségek vagy állapotok esetében, amelyek vonatkozásában már engedélyeztek gyógyszert vagy javallatot, illetve esetében, amelyek gyógyszerei vagy javallatai jelenleg fejlesztés alatt állnak (pl. új gyógyszerek vagy már engedélyezett gyógyszerek új javallatai), meg kell határozni a Közösségben rendelkezésre álló diagnózist, megelőzést és kezelést, hivatkozva tudományos és egészségügyi szakirodalomra vagy más vonatkozó információkra. Ebbe beletartoznak nem engedélyezett kezelési módszerek, ha a szabványellátást képviselik, illetve ha nemzetközileg elismert kezelési iránymutatásokban említik őket. Az áttekinthetőség megkönnyítése érdekében ezt táblázatos formában kell bemutatni.

Az engedélyezett gyógyszerek vonatkozásában abban az esetben, ha hozzáférhető az információ, a listának tartalmaznia kell a meghatározásra került engedélyezett kezelések közül azokat, melyeket legalább egy tagállamban engedélyeztek, valamint azokat, amelyeket a 726/2004/EK rendelettel összhangban központosított eljárás keretében engedélyeztek. Ez áttekinthető táblázatban mutatható be. Annak érdekében, hogy a gyermekgyógyászati bizottság áttekinthetést kapjon a betegség jelenlegi diagnózisáról, megelőzéséről vagy kezeléséről, lehetőség szerint jelezni kell, ha a Közösségben létezik az adott betegség vagy állapot diagnózisára, megelőzésére vagy kezelésére szolgáló más módszer is, például sebészeti beavatkozás, radiológiai eljárások, speciális étrend és fizikai eszközök. Ennek kontextusában az orvostechnikai eszközök esetében fel kell tüntetni a fantázia- nevet vagy neveket és az engedélyezett felhasználási terület(ek)et. A 93/42/EK irányelv hatálya alá tartozó orvostechnikai eszközök esetében a listának tartalmaznia kell az említett irányelvvel összhangban forgalomba hozott valamennyi eszközt, és a 90/385/EGK irányelv hatálya alá tartozó, aktív beültethető orvostechnikai eszközök esetében azokat, amelyeket az említett irányelvvel összhangban hoztak forgalomba vagy helyeztek üzembe.

Ha a terápiás szükségleteknek a gyermekgyógyászati rendelet 43. cikkével összhangban létrehozott nyilvántartásában szerepel az érintett állapot diagnózisára, megelőzésére vagy kezelésére szolgáló módszer, ezt az információt ki kell emelni.

### 2.3.3. B.3: Jelentős terápiás haszon és/vagy terápiás szükséglet kielégítése

A gyermekgyógyászati rendelet 6. cikkének (2) bekezdése <sup>(1)</sup>, 11. cikke (1) bekezdésének c) pontja <sup>(2)</sup> és 17. cikkének (1) bekezdése <sup>(3)</sup> alapján azt, hogy a gyógyszer használata – akár engedélyezett termékként való használata, akár gyermekek körében végzett klinikai vizsgálatokon keresztüli – várhatóan jelentős terápiás haszonnal jár-e gyermekek számára és/vagy terápiás szükségletet elégít ki gyermekeknél, a gyermekgyógyászati bizottság értékeli, és ez az értékelés döntő fontosságú lesz annak meghatározásában, hogy a gyermekgyógyászati vizsgálati terv kedvező véleményt kap-e vagy megadja-e a mentesítést.

Annak érdekében, hogy a gyermekgyógyászati bizottság értékelhesse a kérelmet, annak tartalmaznia kell a kérelem tárgyát képező gyógyszer összehasonlítását az azon betegségek/állapotok B.2. szakaszban említett jelenlegi diagnosztikai, megelőzési és kezelési módszereivel, melyekre a gyermekeknél tervezett javallatok irányulnak.

A jelentős terápiás haszon megvizsgálásakor a gyermekgyógyászati bizottság figyelembe veszi a kezelendő állapot jellegét (diagnosztizált vagy megelőzött) és az érintett gyógyszerre vonatkozó, rendelkezésre álló adatokat.

Ennek alapján jelentős terápiás haszon az alábbiakban felsoroltak közül egy vagy több feltételen alapulhat:

- a) ésszerűen várható, hogy a forgalomba hozott vagy új gyógyszer biztonságos és hatásos olyan gyermekgyógyászati állapot kezelése terén, amely vonatkozásában nem forgalmaznak engedélyezett gyermekgyógyászati terméket;
- b) az érintett állapot kezelése, diagnózisa vagy megelőzése terén a gyermekpopuláció körében a jelenlegi ellátási szabvánnyal összehasonlítva várható nagyobb hatásosság;
- c) az érintett állapot kezelése, diagnózisa vagy megelőzése terén a gyermekpopuláció körében a jelenlegi ellátási szabvánnyal összehasonlítva várható nagyobb biztonságosság a mellékhatások vagy esetleges adagolási hibák vonatkozásában;
- d) jobb adagolás vagy alkalmazási módszer (a napi adagok száma, intravénás alkalmazással szemben szájon át történő alkalmazás, rövidebb kezelési időtartam), amely nagyobb biztonságossághoz, hatásossághoz vagy az előírások megfelelőbb betartásához vezet;
- e) új, klinikailag releváns, az életkornak megfelelő összetétel rendelkezésre állása;

<sup>(1)</sup> A gyermekgyógyászati rendelet 6. cikkének (2) bekezdése szerint: „Feladatainak teljesítése során a gyermekgyógyászati bizottságnak mérlegelnie kell, hogy a javasolt vizsgálatoktól lényeges terápiás haszon várható-e és/vagy kielégítik-e a gyermekpopuláció valamely terápiás szükségletét”.

<sup>(2)</sup> A 11. cikk (1) bekezdésének c) pontja biztosítja a mentesítés alapját, ha „a meghatározott gyógyszerkészítmény nem képvisel lényeges terápiás hasznot a gyermekgyógyászati betegek jelenlegi kezelési módjaihoz képest”.

<sup>(3)</sup> A 17. cikk (1) bekezdése értelmében a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó vélemény meghatározza, hogy „a várható terápiás hasznok igazolják-e a javasolt vizsgálatokat”.

- f) a gyógyszer gyermekpopulációban való használatára vonatkozó, klinikailag releváns és új terápiás ismeretek rendelkezésre állása, amely eredményeként a gyógyszer használata a gyermekpopulációban hatásosabb vagy biztonságosabb;
- g) a gyermekpopuláció(k) számára potenciálisan előnyös, eltérő hatásmechanizmus nagyobb hatásosság vagy biztonságosság tekintetében;
- h) a meglévő kezelések nem megfelelők és szükség van várhatóan jobb előny-kockázat egyensúlyt kínáló alternatív módszerekre;
- i) a gyógyszer várhatóan javítja a gyermek életminőségét.

Mivel előfordulhat, hogy a fejlesztés korai szakaszában a gyógyszernek a gyermekpopulációban való használatára vonatkozó tapasztalat nem áll rendelkezésre vagy rendkívül korlátozott, a jelentős terápiás előny megfelelően indokolt és elfogadható feltételezésekre is alapozható. Annak érdekében, hogy a gyermekgyógyászati bizottság értékelhesse a kérelmet, annak érvek és vonatkozó szakirodalom segítségével ki kell fejtenie ezeket a feltételezéseket. Ha a jelentős terápiás előny nem igazolható a gyógyszer fejlesztésének korai szakaszában, a gyermekgyógyászati bizottság adott esetben megvizsgálja a mentesítés vagy halasztás lehetőségét.

Ha a terápiás szükséglet szerepel a terápiás szükségleteknek a gyermekgyógyászati rendelet 43. cikkével összhangban létrehozott nyilvántartásában, a kérelemnek hivatkoznia kell a nyilvántartásra <sup>(1)</sup>. Ha a kérelmező úgy ítéli meg, hogy a javasolt gyermekgyógyászati fejlesztés terápiás szükségleteknek felel meg és e terápiás szükséglet még nem szerepel a gyermekgyógyászati bizottság által összeállított nyilvántartásban, megfelelő magyarázatot kell nyújtani a feltételezés alátámasztására.

#### 2.4. C. rész: Termékspecifikus mentesítési kérelmek

A mentesítés kibocsátható oly módon, hogy a gyermekpopuláció egyetlen vagy több meghatározott részére, egy vagy több meghatározott terápiás javallatra, vagy a fentiek kombinációjára vonatkozik (a gyermekgyógyászati rendelet 11. cikkének (2) bekezdése). A termékspecifikus mentesítési kérelmeknek egyértelműen meg kell határozniuk, mely gyermekgyógyászati alcsoportra és javallatra vonatkoznak.

Mivel a mentesítés ezt követően részben vagy egészben felhasználható a gyermekgyógyászati rendelet 8. cikkének (2) albekezdése rendelkezéseinek teljesítésére, meg kell határozni az alkalmazási módot és a gyógyszerformát.

##### 2.4.1. C.1: Csoportra vonatkozó mentesítés

A gyermekgyógyászati rendelet 7. és 8. cikkének teljesítése érdekében nincs szükség termékspecifikus mentesítésre, ha a terápiás

javallat és a gyermekpopuláció alcsoportja már csoportra vonatkozó mentesítés hatálya alá tartozik <sup>(2)</sup>. Ha a gyermekgyógyászati rendelet 7. és 8. cikkének követelményeit a csoportra vonatkozó mentesítés részben már teljesíti, de termékspecifikus mentesítés szükséges a követelményeknek való megfeleléshez, a termékspecifikus mentesítés hatályának meghatározása során hivatkozni kell a csoportra vonatkozó mentesítésekre.

A vállalatokat felkérjük, hogy tájékoztassák a gyermekgyógyászati bizottságot, ha olyan új információ áll rendelkezésre, amely arra utal, hogy a gyermekgyógyászati rendelet 14. cikkének (2) bekezdésével összhangban felül kell vizsgálni csoportra vonatkozó vagy termékspecifikus mentesítést.

##### 2.4.2. C.2: A termékspecifikus mentesítés indokai

A mentesítés indokait a gyermekgyógyászati rendelet 11. cikke határozza meg.

##### 2.4.2.1. C.2.1: A meghatározott gyógyszerkészítmény vagy a gyógyszerkészítmények csoportja várhatóan hatástalan lesz, vagy nem lesz biztonságos a gyermekpopuláció egy részében vagy annak egészében

A gyermekgyógyászati rendelet 11. cikke (1) bekezdésének a) pontja értelmében a mentesítést indokolja, ha „a meghatározott gyógyszerkészítmény vagy a gyógyszerkészítmények csoportja várhatóan hatástalan lesz, vagy nem lesz biztonságos a gyermekpopuláció egy részében vagy annak egészében”. Ennek alapján a mentesítési kérelem alapja lehet az, hogy nincs bizonyíték a gyógyszer hatásosságára a gyermekpopuláció(k) körében. A kérelemnek a különböző gyermekgyógyászati alcsoportok vonatkozásában a B. részben meghatározottak szerint figyelembe kell vennie az állapot/betegség súlyosságát és más módszerek rendelkezésre állását. Be kell nyújtani minden rendelkezésre álló bizonyítékot (hivatkozva a B. részben foglalt információkra), bemutatva a hatásosság hiányát a gyermekpopuláció egészében vagy adott esetben egyes alcsoportjaiban. Az indoklásnak lehetőség szerint a nem klinikai modellekben, vizsgálatokban és kísérletekben megfigyelt hatásokon kell alapulnia.

A termék nem biztonságos voltát igazoló bizonyítékon alapuló mentesítés indoklása a termékkel kapcsolatos meglévő tapasztalatok alapján eltérő lehet, mivel a gyógyszer biztonságosságára vonatkozó teljes jellemzés általában csak a termék forgalomba hozatalát követően áll rendelkezésre. Az ezen az alapon nyugvó mentesítés indoklása tartalmazhatja a termék vagy termékcsoporthoz farmakológiai tulajdonságait, a nem klinikai vizsgálatok eredményeit vagy a forgalomba hozatalt követő adatokat. A kérelmezőnek meg kell határozni, hogy ismert vagy gyanított-e valamely meghatározott biztonságossági kérdés.

A fejlesztés korai szakaszában a mentesítés egyedüli indokként nem fogadható el, hogy nem áll rendelkezésre adat a termék gyermekpopulációban való használatának biztonságosságáról vagy hatásosságáról.

<sup>(1)</sup> A gyermekgyógyászati rendelet 43. cikke előírja, hogy a nyilvántartást az EMEA legkésőbb 2010. január 26-ig közzétegye.

<sup>(2)</sup> A csoportra vonatkozó mentesítéseket az EMEA honlapján hozzák nyilvánosságra a gyermekgyógyászati rendelet 12. cikkével és 25. cikkének (7) bekezdésével összhangban.

2.4.2.2. C.2.2: A betegség vagy állapot, amelynek kezelésére a meghatározott gyógyszerkészítményt vagy gyógyszercsoportot szánták, csak a felnőtt lakosság körében fordul elő

A gyermekgyógyászati rendelet 11. cikke (1) bekezdésének b) pontja értelmében a mentesítést indokolja, ha „az a betegség vagy állapot, amelyre a meghatározott gyógyszerkészítményt vagy gyógyszercsoportot szánták, csak a felnőtt lakosság körében fordul elő”. Ennek alapján az indoklás alapja lehet a betegségnek a különböző populációkban való előfordulására vagy gyakoriságára vonatkozó részletes indoklás. A gyermekpopuláció egészére vonatkozó mentesítések esetében az indoklásnak különösen arra az életkorra kell koncentrálnia, amelyben állapot/betegség legkorábban megjelenhet. A meghatározott alcsoportokra vonatkozó mentesítések esetében az indoklásnak a gyermekpopuláció B. részben meghatározott alcsoportjaiban való előfordulásra vagy gyakoriságra kell koncentrálnia.

2.4.2.3. C.2.3: A meghatározott gyógyszerkészítmény nem képvisel jelentős terápiás hasznot a gyermekgyógyászati betegek jelenlegi kezelési módjaihoz képest

A gyermekgyógyászati rendelet 11. cikke (1) bekezdésének c) pontja értelmében a mentesítést indokolja, ha „a meghatározott gyógyszerkészítmény nem képvisel lényeges terápiás hasznot a gyermekgyógyászati betegek jelenlegi kezelési módjaihoz képest”. Ezzel összhangban a mentesítés alapját képezheti a jelentős terápiás haszon hiánya.

Ha a mentesítést jelentős terápiás haszon hiánya alapján kérelmezik, különösen abban az esetben, ha a kérelmet azelőtt nyújtják be, hogy a klinikai vizsgálati adatok rendelkezésre állnának, a mentesítés alapját képezheti a jelenlegi kezelési módszerek részletes megvitatása, valamint nem klinikai vagy felnőttekre vonatkozó klinikai adatok extrapolálása.

## 2.5. D. rész: Gyermekgyógyászati vizsgálati terv

2.5.1. D.1: A gyermekgyógyászati fejlesztésre javasolt átfogó stratégia

A B. rész a gyógyszer átfogó fejlesztésére vonatkozik, beleértve a felnőttpopulációra vonatkozó fejlesztést, valamint az egészségügyi állapotokra vonatkozó információkat, a D. rész azonban kifejezetten a gyermekpopulációra irányuló gyógyszer fejlesztésére koncentrál.

2.5.1.1. D.1.1: A gyermekgyógyászati vizsgálati terv javallata

A gyermekgyógyászati vizsgálati terv céljából meg kell határozni, hogy a javasolt javallatok a gyermekpopulációra hogyan vonatkoznak, adott esetben beleértve valamennyi alcsoportot. Ez a rész határozza meg, hogy a gyógyszert a kérdéses betegség/állapot diagnózisára, megelőzésére vagy kezelésére ajánlják-e.

2.5.1.2. D.1.2: Kiválasztott korcsoport(ok)

A gyermekgyógyászati vizsgálati terv a gyermekpopuláció minden alcsoportjára vonatkozik, amelyre nem terjed ki a mentesítés hatálya. A vizsgálandó korcsoportokat indokolni kell; a korcsoportok változhatnak a termék farmakológiájától, az állapot különböző korcsoportokban való megjelenésétől és más tényezőktől függően. Eltérő indoklás hiányában a kérelemben a Nemzetközi Harmonizációs Konferenciának (ICH)/az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának (CHMP) a gyermekpopuláció számára kifejlesztett gyógyszerekről szóló E11 iránymutatásában szereplő, kor szerinti besorolására kell hivatkozni. Ezek a korcsoportok azonban tágak és különböző érettségi szinteket tartalmazhatnak. A kor mellett a gyermekpopuláció besorolása alapulhat olyan változókon, mint gesztációs kor, pubertás szakasza(i), vesefunkció.

2.5.1.3. D.1.3: A nem klinikai és klinikai adatok minőségére vonatkozó információk

A kérelemnek ismertetnie kell a gyógyszer fejlesztését, beleértve a gyermekgyógyászati fejlesztés szempontjából lényeges gyógyszerfejlesztést és eredményeit, ha rendelkezésre állnak. A felnőttek körében tervezett vizsgálatokra is ki kell térni. Ez megtehető vizsgálati ismertető broszúra formájában is. A nem klinikai és klinikai vizsgálatokról készült teljes jelentést nem kell bemutatni, de kérés esetén rendelkezésre kell bocsátani. A kérelemnek figyelembe kell vennie bármely meglévő tudományos iránymutatást/tanácsot és indokolnia kell, ha a fejlesztés során ezektől eltér.

Emellett a kérelemnek tartalmaznia kell a termék gyermekpopulációban való alkalmazására vonatkozó információk áttekintését, tudományos és orvosi szakirodalomra vagy más releváns információkra hivatkozva, mint például szabadalom nélküli vagy engedély nélküli használatról szóló jelentések, véletlenszerű expozíció, valamint az ismert csoporthatások.

2.5.2. D.2: A minőségi szempontokkal kapcsolatos stratégia

Ez a szakasz foglalkozik a terméknek az adott gyermekgyógyászati alcsoportnál való alkalmazásával összefüggő kémiai, gyógyszerészeti, biológiai és biogényszerészeti aspektusaival. Figyelembe kell venni a termék gyógyszerészeti fejlesztését, és a gyógyszerészeti fejlesztés rendes követelményei mellett foglalkoznia kell az alábbi kritikus kérdésekkel:

- specifikus összetétel vagy adagolási forma szükségessége a kiválasztott korcsoport(ok)nál és a kiválasztott összetétel vagy adagolási forma előnyeinek taglalása,
- ha rendelkezésre áll, a minőségi és mennyiségi összetétel,
- kornak megfelelő adagolási forma rendelkezésre állása/kifejlesztésének időtartama,
- az összetétellel kapcsolatos esetleges kérdések (pl. a kötőanyagok megfelelősége a gyermekpopulációnál),
- a gyógyszer alkalmazása a gyermekpopuláció alcsoportjainál (pl. specifikus alkalmazási eszközök, lehetőség élelmiszerbe történő belekeverésre, előreláthatóan milyen lezárási eljárást alkalmaznak a gyógyszer csomagolása során stb.),

– az összetétel elfogadhatósága (beleértve az ízletességet) – vagyis megfelel-e a célnak, fiziko-kémiai, biológiai és pszichológiai szempontból indokolva. Amennyiben nem lehet gyermekgyógyászati célra ipari mennyiségben releváns és megfelelő összetételt kifejleszteni, a kérelemben meg kell határozni, hogyan szándékozik elősegíteni egyedi, rögtön felhasználható magisztrális összetétel elkészítését.

A gyermekgyógyászati javallat hozzáadása új gyógyszerészeti formát vagy hatáserősséget tehet szükségessé – pl. tableta helyett oldat vagy új adagolási hatáserősségű tableta –, mivel előfordulhat, hogy a jelenlegi gyógyszerészeti forma vagy hatáserősség nem alkalmas az érintett gyermekpopuláció valamely részében vagy egészében történő alkalmazásra. Ez azt jelenti, hogy a meglévő gyógyszerészeti formákat/hatáserősségeket mindig ismertetni kell a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben. Figyelembe kell venni etnikai vagy kulturális különbségeket az alkalmazás módja, az elfogadható adagolási formák és a kötőanyagok tekintetében.

#### 2.5.3. D.3: A nem klinikai szempontokkal kapcsolatos stratégia

Ez a szakasz taglalja a nem klinikai fejlesztésre vonatkozó stratégiát, amely a klasszikus nem klinikai fejlesztés vagy már meglévő adatok mellett szükséges. Ha az emberi alkalmazás biztonságosságára vonatkozó adatokat és az előzetes állatkísérleteket nem tartják elegendőnek a tervezett gyermekgyógyászati csoportban való felhasználás várható biztonságossági profiljához, egyedi alapon fiatal állatokon végzett vizsgálatokat is fontolóra kell venni. A meglévő tudományos iránymutatások figyelembevételével az alábbi elemeket kell mérlegelni:

- farmakológia:
  - a gyermekpopulációban való alkalmazás koncepciója igazolásának szükségessége, például nem klinikai *in vitro* vagy *in vivo* modellek alkalmazásával,
  - farmakodinamikai vizsgálatok szükségessége (pl. farmakodinamikai végpont érdekében az adagolás meghatározására, ha rendelkezésre áll megbízható állatkísérleti modell, amely indokolja a fiatal állatokkal folytatott esetleges kísérletekben részt vevő legmegfelelőbb faj kiválasztását),
  - biztonságossági farmakológia szükségessége (nem klinikai *in vitro/in vivo* modellek alkalmazása a fiziológiai rendszer meghatározott funkcióinak vizsgálatára),
- farmakokinetika:
  - specifikus vizsgálatok szükségessége, amelyek indokolják a fiatal állatokkal folytatott esetleges kísérletekben részt vevő legmegfelelőbb faj kiválasztását,
- toxikológia:
  - specifikus toxikológiai vizsgálatok szükségessége, beleértve a fiatal állatoknál végzett toxikokinetikai vizsgálatokat,
  - toxicitási vizsgálatok szükségessége egy adott fejlesztési szakaszban specifikus végpontok (pl. neurotoxicitás, immunotoxicitás vagy nefrotoxicitás) vizsgálatára,

– kiegészítő helyi tolerancivizsgálatok szükségessége pl. helyi alkalmazásra szolgáló adagolási formák vonatkozásában.

#### 2.5.4. D.4: A klinikai szempontokkal kapcsolatos stratégia

Ez a szakasz taglalja és indokolja a klinikai gyermekgyógyászati fejlesztés stratégiáját a szabványos fejlesztés vonatkozásában (beleértve a felnőttek számára való fejlesztést és a meglévő adatokkal való összehasonlítást).

Ez a szakasz bemutatja az átfogó klinikai megközelítést, alátámasztva a termék fejlesztését a gyermekgyógyászati vizsgálati terv javallatai és a korcsoport(ok) tekintetében. Ebbe beletartoznak a vizsgálatok tervezésének kritikus aspektusai, bemutatva a javasolt klinikai fejlesztés erősségeit és korlátait. Foglalkozik a végpontok megfelelőségével az életkor szerint (az egyes vizsgálatok tényleges tervezését a D.5. szakaszban kell ismertetni). Az alkalmazandó összetételekre vonatkozó részletes adatokat fel kell tüntetni, és ismertetni kell a különböző összetételek összehangolására szolgáló terveket.

A kérelem stratégiájában taglalni kell a felnőttekre vonatkozó adatok lehetséges kivetítését a gyermekpopulációra, illetve idősebb korcsoportokról fiatalabbakra. Ki kell fejteni a felnőttekre és a gyermekpopulációra vonatkozó fejlesztések közötti kapcsolatot (közös vizsgálatok, adatok és időtartamok tekintetében).

A kérelemben meg kell indokolni a tervezett adagolást, összetétel(ek)et és alkalmazási mód(ok)at. Ki kell térni arra, mely adatok szükségesek a vizsgálatok elvégzéséhez, hogy össze lehessen őket hangolni az átfogó fejlesztési terv vizsgálatainak időzítésével.

A kérelemnek bizonyítania kell, hogy a kísérletekben részt vevő alanyok reprezentatívak arra a populációra nézve, amelynek a terméket szánják. Lehetőség szerint a kísérleteket a legkevésbé sérülékeny csoportokban kell elvégezni (azaz gyermekek helyett inkább felnőttek körében, fiatalabbak helyett idősebb gyermekek körében stb.) Ha az eredmények nem vetíthetők ki fiatalabb korcsoportra, ezt indokolni kell.

Indokolt esetben a következő szempontokat is figyelembe kell venni:

- farmakodinamikai vizsgálatok:
  - a felnőtt- és gyermekpopuláció közötti farmakodinamikai különbségek (pl. receptorok/rendszerek érése mint befolyásoló tényező),
  - különböző populációk (felnőtt és/vagy idősebb gyermekkorcsoportok) adatainak kivetítése, adott esetben farmakodinamikai modellezéssel,
  - bizonyos korcsoportokban specifikus vizsgálatok szükségessége,
  - biomarkerek ismertetése farmakokinetikai/farmakodinamikai szempontból,
  - farmakodinamikai megközelítés alkalmazása, különösen, ha a farmakokinetika nem mérhető,



- farmakokinetikai vizsgálatok:
  - farmakokinetikai adatok alapján felnőtt vagy idősebb gyermek korcsoportokból származó hatásossági és biztonságossági adatok extrapolációjának lehetősége,
  - szórványos farmakokinetikai mintavétel alkalmazásának lehetősége,
  - farmakokinetikai/farmakodinamikai vizsgálatok alkalmazása felnőtt vagy idősebb gyermek korcsoportokból származó hatásossági és biztonságossági adatainak összehangolására,
  - annak lehetősége, hogy a bizonyos korcsoportokra vonatkozó információkat használva farmakokinetikai adatokra támaszkodhassanak, vagy más populációból származó farmakokinetikai adatok kivetítése,
  - azon korcsoportok meghatározása, melyek esetében kiterjedtebb vizsgálatok szükségesek pl. várható magas kinetikus variabilitás miatt,
  - populáció-farmakokinetika használata,
  - kölcsönhatások, szervműködési zavarok és farmakogenetikai hatások extrapolációjának lehetősége, valamint speciális vizsgálatok szükségessége,
- hatásossági és biztonságossági vizsgálatok:
  - adagolás megállapítására irányuló vizsgálatok szükségességének ismertetése,
  - a javasolt vizsgálatok közötti összefüggések ismertetése, például placebo vagy aktív megfigyelés alkalmazása, végpontok megfeleltetése korcsoportok szerint, közbülső markerek alkalmazása, alternatív vizsgálati tervezés és elemzés alkalmazása, korcsoporti lebontásban a rövid és hosszú távú biztonságossági és potenciális kockázati vizsgálatok esetleges szükségessége,
  - ha a felnőtt populáció számára már engedélyezett termék vonatkozásában létezik jóváhagyott uniós kockázatkezelési terv, a gyermekpopuláció számára megfelelő kockázatcsökkentő tevékenységeket kell figyelembe venni a gyermekgyógyászati vizsgálati terv kialakítása során. Ha az uniós kockázatkezelési tervben léteznek a gyermekpopulációt érintő farmakovigilanciái vizsgálatok, ezekre hivatkozni kell a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben.

A gyermekgyógyászati vizsgálati tervben mindig foglalkozni kell azzal, hogy szükségese-e hosszú távú biztonságossági vizsgálatok a gyermekpopuláció körében. Ha ezeket a vizsgálatokat szükségesnek ítélik, ezek részleteit meg kell adni az uniós kockázatkezelési tervben vagy annak aktualizált változatában, melyet a forgalombahozatali engedély iránti kérelemmel együtt kell benyújtani; ezek az adatok ugyanakkor elvben nem képezik részét a jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek.

Végezetül foglalkozni kell a következőkkel: a gyermekpopuláció védelmére javasolt intézkedések például kevésbé invazív módszerek fejlesztése során, az adatok és biztonság felügyeletével foglalkozó testület alkalmazása bizonyos vizsgálatokhoz, valamint a javasolt vizsgálatok megvalósíthatóságával összefüggő kérdések (pl. toborzás, a vérminta-vételezés mennyisége a vérmennyiséghez viszonyítva).

#### 2.5.5. D.5: A gyermekpopulációban való fejlesztésekre irányuló intézkedések

Meg kell jegyezni, hogy ez a szakasz, a D.5.1. és az E. szakasszal együtt, alapvető fontosságú a gyermekgyógyászati bizottság véleményének kialakításához, valamint ezt követően az EMEA a gyermekgyógyászati vizsgálati tervről szóló határozatához.

##### 2.5.5.1. D.5.1: Minden tervezett és/vagy folyamatban lévő nem klinikai és klinikai vizsgálat átfogó összefoglaló táblázata

Jóllehet elismert tény, hogy a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő intézkedések javasolt időpontja csak becslést, különösen a fejlesztés korai szakaszában lévő gyógyszerek esetében, meg kell jegyezni, hogy ez a szakasz alapvető fontosságú a gyermekgyógyászati bizottság véleményének kialakításához, valamint ezt követően az EMEA a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozatához.

A kérelemhez csatolni kell egy táblázatot, amely áttekintést ad a gyermekpopulációban tervezett és/vagy folyamatban lévő összes intézkedésről.

Ez a táblázat ismerteti a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő intézkedések határidejét. Különös hangsúlyt kell fektetni a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben az intézkedések időzítésére a felnőttekre vonatkozó fejlesztésekhez viszonyítva, ahogy azt például az ICH/CHMP iránymutatása (E11) tartalmazza. Meg kell adni a gyermekgyógyászati rendelet 7., 8. és 30. cikkének hatálya alá tartozó forgalombahozatali kérelmek várható időzítését, és a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő intézkedések időzítésének hivatkozni kell e kérelmekre. A kérelemben konkrét időpontot megadva javasolni kell az egyes intézkedések kezdetének és befejezésének időpontját. A kérelemben az előre nem látható körülményekre való tekintettel meg kell adni egy ésszerű időtartamot a kérelemben szereplő vizsgálatok befejezése, elemzése és az azokról szóló jelentés elkészítése érdekében.

##### 2.5.5.2. D.5.2: Az egyes tervezett és/vagy folyamatban lévő vizsgálatok ismertetése és a gyógyszerészeti fejlesztés lépései

Az itt ismertetett vizsgálatok a D.2. szakaszban említett javasolt stratégiától függenek, ezért az alábbi példák nem kimerítő jellegűek.

Ha a gyermekgyógyászati termék alapja felnőttgyógyászatban engedélyezett termék, amelynél egyszerűen csökkentették a hatóanyag-tartalmat vagy az alkalmazott adag mennyiségét, akkor a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő gyógyszerészeti fejlesztési vizsgálatok minimálisak lehetnek. Ha azonban a stratégia új gyógyszerészeti forma kifejlesztésére irányul (pl. új adagolási forma vagy új alkalmazási mód), kiterjedtebb gyógyszerészeti fejlesztési vizsgálatok szükségesek. A folyamat és a termék egységességének és stabilitásának megerősítésére szolgáló gyógyszerészeti fejlesztési vizsgálatok teljes skáláját a forgalombahozatali engedély iránti kérelem benyújtásának szakaszában kell rendelkezésre bocsátani. Az e területen rendelkezésre álló ügynökségi iránymutatásokat figyelembe kell venni, hogy eldönthető legyen, a D.2. szakaszban javasolt stratégia keretében mely vizsgálatok relevánsak.

A gyermekgyógyászati termék kifejlesztése szempontjából különlegesen releváns vizsgálatok közé a következők tartozhatnak:

- a gyógyszer összeegyeztethetősége és stabilitása gyakran használt élelmiszerek és italok jelenlétében, különösen, ha az adagolási forma alkalmazásának megkönnyítésére élelmiszer használnak,
- alkalmazási rendszerekkel, pl. orvostechikai eszközökkel való összeegyeztethetőség,
- ízelfedés vagy ízletesség.

2.5.5.3. D.5.3: Az egyes tervezett és/vagy folyamatban lévő nem klinikai vizsgálat protokolljának összefoglalója/vázlata

A vizsgálat megfelelő ismertetésére kellően részletes információk szükségesek, például:

- a vizsgálat típusa,
- célkitűzés(ek),
- kísérleti rendszerek/fajok,
- az alkalmazás módja,
- az adagolás időtartama.

2.5.5.4. D.5.4: Az egyes tervezett és/vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatok vagy kísérletek protokolljának összefoglalója/vázlata

A vizsgálatnak és a termék fejlesztési szakaszának megfelelő részletességgel kell ismertetni az alábbi információkat:

- a vizsgálat típusa,
- a vizsgálat tervezése,
- az ellenőrzés típusa (placebo vagy aktív megfigyelés az alkalmazandó adagolással) és indoklás,
- elhelyezkedés (régión),
- vizsgált termékek, adagolási rendszer, alkalmazási mód,
- a vizsgálat célkitűzése(i),
- a kísérleti alanyok száma (férfi/nő), ICH korcsoport vagy más releváns korcsoport szerinti száma,
- a kezelés időtartama, beleértve a kezelést követő megfigyelés időtartamát,
- fő szerepeltetési/kizárási kritériumok,
- paraméterek vagy végpontok (elsődleges, másodlagos),
- a minta mérete (adott esetben részletes vagy kevésbé részletes),
- a hatáserősség kiszámítása: ismertesse a várható hatáserősséget,
- lehetőségek toborzási kérdések, időközi elemzések és megállító szabályok esetén,
- statisztikai módszerek (az elsődleges eredmények vonatkozásában a csoportok összehasonlítására és adott esetben további elemzésekre használt statisztikai módszerek).

## 2.6. E. rész: Halasztásra irányuló kérelmek

A gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek a gyermekgyógyászati rendelet 20. cikke (1) bekezdése szerinti benyújtásával egyidejűleg kérelem nyújtható be a tervben meghatározott néhány vagy valamennyi intézkedés megkezdésének vagy elvégzésének elhalasztására vonatkozóan.

A D.5.1. szakaszban meghatározott időkeret vonatkozásában az intézkedések elkezdésének vagy befejezésének halasztására vonatkozó kérelemben egyértelműen meg kell adni, hogy a halasztott időkeret mely javallatra, alkalmazási módra és gyógyszerészeti formára vonatkozik. Halasztás kérelmezésekor a kérelemben meg kell határozni az érintett korcsoportot. Az időkeret vonatkozásában meghatározott hónapokat vagy éveket kell megadni, és az időkeret kifejezhető a felnőttgyógyászati fejlesztésekkel összefüggésben is.

A halasztás iránti kérelmet tudományos vagy műszaki alapon, illetve a közegészségügyi alapon kell indokolni; a gyermekgyógyászati rendelet előírja, hogy halasztás adható az alábbi esetekben:

- ha a gyermekpopuláció körében végzendő vizsgálatok megkezdése előtt célszerű felnőtteken vizsgálatokat végezni,
- ha a gyermekpopuláció körében végzendő vizsgálatok lefolytatása hosszabb ideig tart, mint a felnőtteken végzendő vizsgálatoké.

A halasztás tudományos vagy műszaki indokai közé tartozhat még az, ha kiegészítő nem klinikai adatokat tekintenek szükségesnek, vagy jelenleg jelentős minőségi problémák akadályozzák a releváns összetétel(ek) kifejlesztését.

## 2.7. F. rész: Mellékletek

A kérelemhez csatolt mellékleteknek azok rendelkezésre állása esetén az alábbi dokumentumokat kell tartalmazniuk:

- referenciák (pl. közzétett szakirodalom),
- vizsgálati ismertető brosúra,
- a már engedélyezett termék legújabb jóváhagyott uniós kockázatkezelési terve.

## 2.8. A jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati terv módosítása

A gyermekgyógyászati vizsgálati terveket a termékfejlesztés korai szakaszában kell benyújtani, kellő időben ahhoz, hogy a gyermekpopuláció körében a vizsgálatok, adott esetben, még a forgalombahozatali engedély iránti kérelmek beadását megelőzően elvégezhetőek legyenek. A gyermekgyógyászati vizsgálati terv korai benyújtása biztosítja, hogy a párbeszéd a kérelmező és a gyermekgyógyászati bizottság között időben elkezdődjön. Mivel a gyógyszerkészítmények fejlesztése a menetközben zajló vizsgálatok eredményein alapuló dinamikus folyamat, a gyermekgyógyászati rendelet 22. cikke rendelkezik a jóváhagyott tervek szükség szerint történő módosításáról <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> A gyermekgyógyászati rendelet 22. cikke szerint: „amennyiben a gyermekgyógyászati vizsgálati tervet jóváhagyó döntést követően a kérelmezőnek olyan nehézségei támadnak annak végrehajtásával, amelyek következtében a terv megvalósíthatatlanná válik, vagy többé már nem helytálló, a kérelmező részletes indokok alapján változtatásokat javasolhat a gyermekgyógyászati bizottságnak, vagy halasztást vagy mentesítést kérhet attól (...)”.

A gyermekgyógyászati vizsgálati terv módosítására irányuló, valamint halasztás vagy mentesítés iránti kérelem benyújtása különösen akkor fontos, ha az új információ befolyásolhatja az EMEA gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozatában kiemelt valamely kulcsfontosságú intézkedés jellegét vagy időzítését.

A gyermekgyógyászati vizsgálati terv módosítására irányuló kérelem esetében a kérelem szerkezete megegyezik az eredeti gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyására vonatkozó kérelem szerkezetével, azzal a különbséggel, hogy a változtatást alátámasztó szakaszokat kell kitölteni. A kérelemben hivatkozni kell az eredeti gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozatra.

### 3. 2. SZAKASZ: A MEGFELELÉSI ELLENŐRZÉSEK MŰKÖDÉSE

A gyermekgyógyászati rendelet 7. és 8. cikkének követelményei, valamint a gyermekgyógyászati felhasználásra szóló (a gyermekgyógyászati rendelet 30. cikkében meghatározott) forgalombahozatali engedély iránti kérelmek tekintetében az illetékes hatóságok ellenőrzik a megfelelőséget. A megfelelőség ellenőrzését a gyermekgyógyászati rendelet 23. és 24. cikke ismerteti. A 23. cikk előírja a megfelelési ellenőrzések időzítését, lehetőséget biztosít a gyermekgyógyászati bizottság a megfelelőséggel kapcsolatos véleményének kikérésére, és meghatározza, hogy e véleményt mikor és kitől lehet kérelmezni. A 23. cikk (3) bekezdésének második albekezdésével összhangban a tagállamok figyelembe veszik a gyermekgyógyászati bizottság véleményét. A 23. cikk nem rendelkezik a gyermekgyógyászati bizottság a megfelelőséggel kapcsolatos véleményének felülvizsgálatáról.

A megfelelőséget az illetékes hatóságok két lépésből álló folyamat során ellenőrzik:

- az első lépésben a megfelelést a 23. cikkel összhangban a gyermekgyógyászati rendelet 7., 8. és 30. cikkének hatálya alá tartozó kérelmek jóváhagyásakor ellenőrzik. Ha a kérelmek nem felelnek meg a követelményeknek, az a kérelem jóváhagyásának megtagadását vonja maga után,
- a második lépésben, ha a gyermekgyógyászati rendelet 24. cikkével összhangban a jóváhagyott kérelem tudományos értékelése során kimutatják, hogy nem felel meg a követelményeknek, az illetékes hatóság a forgalombahozatali engedélybe nem foglalja be a 28. cikk (3) bekezdésében említett nyilatkozatot, és a termék nem jogosult a gyermekgyógyászati rendelet 36., 37. és 38. cikkében említett jutalmakra és ösztönzőkre.

A fentiekben ismertetett mindkét lépésben a megfelelés meghatározásába a következők tartoznak:

- a gyermekgyógyászati rendelet 7. cikke (1) bekezdésének megfelelően benyújtott dokumentumok a gyermekpopuláció valamennyi alcsoportjára kiterjednek-e,
- a gyermekgyógyászati rendelet 8. cikkének hatálya alá tartozó termékekre vonatkozó kérelmek esetében az, hogy a 7. cikk (1) bekezdésének megfelelően benyújtott dokumentumok kiterjednek-e a meglévő és új javallatokra, gyógyszerformákra és alkalmazási módokra, valamint
- jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati tervvel rendelkező gyógyszerek esetében az, hogy a gyógyszer minőségének, biztonságosságának és hatásosságának az érintett gyermekpopuláció valamennyi alcsoportjában való értékelésére a

tervben javasolt intézkedések (vizsgálatok, kísérletek és időpontok) mindegyike, beleértve a gyógyszer összetételének – annak a gyermekpopuláció különböző alcsoportjai számára megfelelőbbé, könnyebben alkalmazhatóvá, biztonságosabbá vagy hatásosabbá tétele érdekében történő – módosítására szolgáló intézkedéseket a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozattal összhangban végezték-e el.

Ha a gyermekgyógyászati fejlesztésnek például biztonsági okokból szünetelnie kell, a gyermekgyógyászati vizsgálati terv módosítását vagy halasztást kell kérelmezni. A gyermekgyógyászati vizsgálati terv módosítását a forgalombahozatali engedély iránti kérelem benyújtását megelőzően kell végrehajtani.

Ha a jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati terv eredményeként keletkezett adatok értékelésekor kiténik, hogy a vizsgálatokat nem a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozattal összhangban végezték, a megfelelést nem erősítik meg és a gyermekgyógyászati rendelet 28. cikkének (3) bekezdésében említett megfelelőségi nyilatkozatot nem foglalják a forgalombahozatali engedélybe.

A megfelelést csak teljes vizsgálati jelentések rendelkezésre bocsátása esetén lehet értékelni. Az illetékes hatóságok és adott esetben a gyermekgyógyászati bizottság a megfelelőségre vonatkozó véleménye megformálásának elősegítésére javasolt, hogy a kérelmező a kérelem benyújtásakor megfelelőségről szóló jelentést is bocsásson rendelkezésre. Ha a forgalombahozatali engedélyt vagy módosítást kérelmező a 23. cikk (2) bekezdésének a) pontjával összhangban kikéri a gyermekgyógyászati bizottság véleményét, a kérelem benyújtása előtt a vélemény másolatát a 23. cikk (2) bekezdése utolsó albekezdésének megfelelően csatolni kell a kérelemhez.

A 7. vagy 8. cikk hatálya alá tartozó gyógyszerek esetében a megfelelési jelentésben táblázat formájában fel kell tüntetni, hogy a gyermekgyógyászati rendelet 7. cikkének (1) bekezdésében említett dokumentumok hogyan vonatkoznak a gyermekpopuláció egyes alcsoportjaira, a gyermekgyógyászati rendelet 8. cikkének hatálya alá tartozó kérelmek esetében pedig azt, hogy a meglévő és új javallatokra, gyógyszerformákra és alkalmazási módokra hogyan terjednek ki. Külön táblázatot kell mellékelni, amely tartalmazza a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozatot, a forgalombahozatali engedélyt vagy módosítást kérelmező állásfoglalását arról, hogy eleget tesz-e a kulcsfontosságú követelményeknek; emellett a forgalombahozatali engedély iránti kérelem benyújtása esetén a gyermekgyógyászati vizsgálati terv minden kulcsfontosságú eleme tekintetében fel kell tüntetni, hogy az adott modulon belül hol helyezkedik el a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben. A gyermekgyógyászati vizsgálati terv módosítása esetében a táblázatnak az Ügynökség legutóbbi határozatán kell alapulnia.

Figyelembe kell venni a következőket:

- az illetékes hatóság vagy az Ügynökség részletesen ellenőrzi az EMEA a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozatának minden fő elemét, összehasonlítva a benyújtott dokumentumokkal,
- a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozat minden egyes intézkedés esetében tartalmazza a minimális legfontosabb elemeket, ezért a forgalombahozatali engedély vagy a módosítás iránti kérelemnek meg kell felelni minden egyes tételnek,

- ha az EMEA a gyermekgyógyászati vizsgálati tervre vonatkozó határozatában feltételes mód fordul elő (pl. lehet, mint például), a megfelelés megerősíthető akkor is, ha az intézkedéseket nem a javasolt módon hajtották végre,
- a gyermekgyógyászati bizottságnak a gyermekgyógyászati rendelet 23. cikke szerinti véleménye esetében a vélemény világosan kifejti a megfelelés elfogadásának vagy elutasításának indokait.

Ha a gyermekgyógyászati vizsgálati terv nem tartalmaz az 1901/2006/EK rendelet hatályba lépését megelőzően befejezett vizsgálatot, a gyermekgyógyászati rendelet 28. cikkének (3) bekezdésében említett megfelelőségi nyilatkozat szövege a következő: „E termék fejlesztése megfelelt a (hivatkozási szám) jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő minden intézkedésnek. Az 1901/2006/EK rendelet 45. cikke (3) bekezdésének alkalmazásában a (hivatkozási szám) jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő minden vizsgálatot a rendelet hatályba lépését követően fejezték be”.

Ha a gyermekgyógyászati vizsgálati terv tartalmaz néhány, az 1901/2006/EK rendelet hatályba lépését megelőzően befejezett vizsgálatot, a gyermekgyógyászati rendelet 28. cikkének (3) bekezdésében említett megfelelőségi nyilatkozat szövege a következő lesz: „E termék fejlesztése megfelelt a (hivatkozási szám) jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő minden intézkedésnek. Az 1901/2006/EK rendelet 45. cikke (3) bekezdésének alkalmazásában a (hivatkozási szám) jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő jelentős vizsgálatokat a rendelet hatályba lépését követően fejezték be”.

#### **4. 3. SZAKASZ: A GYERMEKGYÓGYÁSZATI RENDELET HATÁLYBA LÉPÉSÉT MEGELŐZŐEN ELKEZDETT ÉS AZT KÖVETŐEN BEFEJEZETT VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGÉNEK ÉRTÉKELÉSI KRITÉRIUMAI**

##### **4.1. Háttér**

Ahhoz, hogy gyermekgyógyászati rendelet hatályba lépését<sup>(1)</sup> megelőzően elkezdett vizsgálatok szolgáljanak a gyermekgyógyászati rendelet 36., 37. és 38. cikkében említett jutalmak és ösztönzők megadásának alapjául, az szükséges, hogy a rendelet hatályba lépését követően történjen befejezésük és jelentősnek ítéeljék őket (a gyermekgyógyászati rendelet 45. cikkének (3) bekezdése).

A gyermekgyógyászati rendelet 28. cikkének (3) bekezdésében említett megfelelőségi nyilatkozat jelzi, hogy a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben szereplő vizsgálatokat, amelyeket a rendelet hatályba lépését megelőzően kezdtek és azt követően fejezték be, a gyermekgyógyászati rendelet 45. cikkének (3) bekezdése értelmében jelentősnek tekintik-e.

##### **4.2. Értékelési kritériumok**

A vizsgálatok jelentőségét általában a gyermekpopuláció számára létrehozott adatok klinikai relevanciája, nem pedig a

vizsgálatok száma alapján ítélik meg. Kivételes esetekben nem jelentős vizsgálatok egy csoportja is tekinthető jelentősnek, ha az összesített eredmények várhatóan fontos és klinikailag releváns információkkal szolgálnak.

A 36., 37. és 38. cikkben szereplő jutalmak és ösztönzők elnyerése érdekében a jelentős vizsgálatokat a gyermekgyógyászati rendelet hatályba lépését követően kell befejezni. A vizsgálat befejezettnek tekinthető, ha megtörtént az utolsó beteg utolsó megvizsgálása az – illetékes hatóságok számára benyújtott – protokoll utolsó változatában tervezetteknek megfelelően, és ezt az időpontot a gyermekgyógyászati rendelet hatályba lépése megelőzi. A kérelemben szereplő, a beteg számára a kezelés fenntartására irányuló határozatlan idejű meghosszabbításokat nem tekintik úgy, hogy azok a hatályba lépés után folytatódhatnak, ha ez a kezelés nem képezi részét az illetékes hatóságok számára benyújtott protokollnak.

Az Ügynökség vagy az illetékes hatóság eseti alapon értékeli a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben javasolt egyes vizsgálatokat. A vizsgálatok jelentőségének értékelésére az alábbi példák nyújtanak iránymutatást.

A következő vizsgálat típusokat általában jelentősnek tekintik:

1. összehasonlító hatásossági vizsgálatok (véletlenszerű/aktív megfigyelés vagy placebo);
2. adagolás megállapítására irányuló vizsgálatok;
3. tervezett klinikai biztonságossági vizsgálatok, ha az eredmények várhatóan jelentősen hozzájárulnak a gyógyszernek a gyermekpopulációban történő biztonságos használatához (ebbe beletartoznak növekedési és fejlesztési vizsgálatok);
4. új, életkornak megfelelő összetétel kidolgozására irányuló vizsgálatok, ha az összetétel várhatóan a gyógyszernek a gyermekpopulációban történő biztonságos használata és hatásossága terén klinikai relevanciával rendelkezik majd;
5. farmakokinetikai/farmakodinamikai vizsgálatok: megalapozott farmakokinetikai/farmakodinamikai klinikai vizsgálatok, ha várhatóan használható adatokat szolgáltatnak, melyek révén nem szükséges klinikai hatásossági vizsgálatok elvégzése és így szükségtelenné teszik nagyszámú gyermek bevonását a mintába az átfogó kísérletek elvégzéséhez.

Annak érdekében, hogy a vizsgálatot jelentősnek tekintsék, annak általában a gyermekpopulációnak az állapot által érintett valamennyi alcsoportjára vonatkoznia kell, ha nem áll rendelkezésre elegendő adat, kivéve mentesítés esetén. Eseti alapon azonban a gyermekpopuláció egyetlen alcsoportjában végzett vizsgálatok is tekinthetők jelentősnek, ha megfelelően kiterjedtek, illetve ha jelentősen hozzájárulnak a gyermekek kezeléséhez, vagy ha egy különösen nehezen vizsgálható alcsoportban – pl. újszülöttek – végzik őket. Ha egy vagy több gyermekgyógyászati alcsoport vonatkozásában már elegendő adat áll rendelkezésre, el kell kerülni újabb vizsgálatok elvégzését, mivel a szükségtelenül elvégzett vizsgálatokat nem tekintik jelentősnek.

<sup>(1)</sup> 2007. január 26.