


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Procedura PIP i wnioski PUMA

Aktualności z Europejskiej Agencji Leków
Warszawa, 6-7 marca 2013

Prezentujący: Piotr Kozarewicz
Administrator Naukowy i Jakości Leków


An agency of the European Union



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Plan prezentacji

1. Rozporządzenie Pediatryczne
2. Procedura PIP
3. Wnioski PUMA
4. Nowości z Agencji



2 Procedura PIP i wnioski PUMA




EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Rozporządzenie Pediatryczne

Czy potrzebne jest Rozporządzenie Pediatryczne?



3 Procedura PIP i wnioski PUMA




EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Rozporządzenie Pediatryczne

Rozporządzenie (WE) 1901/2006 w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii wprowadzono w celu:

- (1) zwiększenia dostępności produktów leczniczych stosowanych w populacji pediatrycznej
- (2) zapewnienia, że pediatryczne produkty lecznicze podlegają etycznym badaniom wysokiej jakości
- (3) zwiększenia dostępności do informacji na temat stosowania produktów leczniczych w różnych populacjach pediatrycznych

4 Procedura PIP i wnioski PUMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Rozporządzenie Pediatryczne

Produkty nie dopuszczone do obrotu (Art. 7)

Wnioski o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego muszą zawierać decyzje w sprawie planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (PIP) bądź potwierdzenie zwolnienia z tego obowiązku wydane przez Komitet Pediatryczny.

Produkty znajdujące się w obrocie i objęte ochroną patentową (Art. 8)

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z nowymi wskazaniami (łącznie ze wskazaniami pediatrycznymi), nowych postaci farmaceutycznych i nowych dróg podania muszą zawierać decyzje PIP

5 Procedura PIP i wnioski PUMA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Komitet Pediatryczny

Przewodniczący: Dr D. Brasseur

Członkowie: przedstawiciele 27 Krajów Członkowskich UE (w tym 5 przedstawicieli CHMP) + przedstawiciele krajów stowarzyszonych z UE (Norwegia, Islandia)

- 3 przedstawiciele pracowników służby zdrowia
- 3 przedstawiciele stowarzyszeń pacjentów



6 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Komitet Pediatryczny

Zadania Komitetu

- ocena naukowa i zatwierdzenie PIP
- system zwolnień i odroczeń
- współpraca z CHMP i innymi Komitetami lub Grupami Roboczymi Agencji

2 Grupy ekspertów

- 1) Grupa ds. postaci farmaceutycznych leków pediatrycznych (FWG)
- 2) Grupa ds. badań przedklinicznych leków pediatrycznych (NWG)



7 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

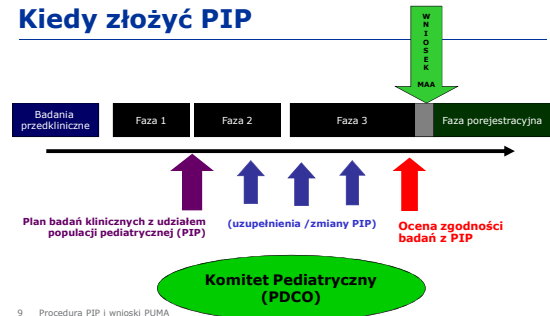
Co to jest PIP

- o Plan prac badawczo-rozwojowych produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u dzieci
- o Opis badań (testów) i ramy czasowe w celu udokumentowania i potwierdzenia:
 - a) jakości
 - b) bezpieczeństwa
 - c) skuteczności
 } kryteria dla wniosków rejestracyjnych → korzyść/ryzyko
- o Oceniany, zatwierdzany i zmieniany przez PDCO
- o Wiążący dla wnioskodawcy → compliance check

8 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Kiedy złożyć PIP



Plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (PIP) (uzupełnienia /zmiany PIP) Ocena zgodności badań z PIP


Komitet Pediatryczny (PDCA)

9 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Co powinien zawierać PIP

- o Dane na temat skuteczności, bezpieczeństwa i postaci farmaceutycznej właściwej dla wieku pacjenta
- o Ramy czasowe rozpoczęcia i zakończenia każdego badania opisanego w PIP
- o *W praktyce*: dyskusja na temat każdego wskazania do stosowania i postaci farmaceutycznej, dla każdej podgrupy pediatrycznej (nie tylko grup wiekowych)



10 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY


Dokumenty związane z PIP

- 1. PIP:** plan badań rozwojowych wraz z uzasadnieniem (lub bez) dla (częściowego) zwolnienia z obowiązku złożenia PIP i/lub odroczenia badań.
- 2. Opinia PIP:** opinia PDCA opisujące kluczowe elementy planu badawczego (*compliance check*), zakres szczegółowy uzgadniany jest pomiędzy Komitetem a wnioskodawcą
- 3. Decyzja PIP:** decyzja EMA zatwierdzająca opinię PDCA. Może zwierać lub odnosić się do więcej niż jednej opinii PIP dla tego samego produktu leczniczego

11 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Badania odroczone



- o Mechanizm pozwalający uniknąć opóźnień w rejestracji produktów leczniczych dla dorosłych
- o "Odroczony" oznacza, że wniosek rejestracyjny dla produktu leczniczego dla dorosłych może być złożony przed rozpoczęciem lub zakończeniem jednego (lub więcej) badań określonych w PIP
- o Odroczenia mają zastosowanie do określonych badań (każde badanie ma swoje ramy czasowe). Odroczenie może dotyczyć terminu zakończenia badania ale nie zawsze (nie koniecznie) terminu jego rozpoczęcia

12 Procedura PIP i wnioski PUMA

Zgodność z PIP

Potwierdzenie zgodności przeprowadzonych badań z wymaganiami określonymi w PIP wymagane jest w przypadku walidacji wniosków rejestracyjnych

```
graph TD; Wnioskodawca -.-> PDCO; EMA --> PDCO; Agencje_Narodowe -.-> PDCO; PDCO --> Compliance_check;
```

13 Procedura PIP i wnioski PUMA

Zgodność z PIP - procedura

Proces potwierdzania zgodności opiera się na:

- o Pełnym raporcie z badania klinicznego
- o Kluczowych elementach określonych w Opinii PIP
- o Z udziałem tych samych ekspertów i EMA

Potwierdzenie zgodności ≠ ocena wyników

"tak" lub "nie" na temat kluczowych elementów
Jedno "nie" = niezgodny z PIP

14 Procedura PIP i wnioski PUMA

Zgodność z PIP - konsekwencje

- o Potwierdzenie zgodności z PIP wymagane jest do rozpoczęcia procesu rejestracji
- o Brak potwierdzenia zgodności skutkuje zatrzymaniem walidacji wniosku rejestracyjnego
- o Wprowadzenie zmian do istniejącego PIP może rozwiązać problem ale wymaga złożenia wniosku zgodnie z Art. 22 i odwleka w czasie start procesu oceny wniosku rejestracyjnego

15 Procedura PIP i wnioski PUMA

Zwolnienia z obowiązku PIP

- o Zwolnienie z obowiązku przeprowadzenia badań w jednej (lub więcej) podgrupie populacji pediatrycznej, dla danego wskazania terapeutycznego
- o Zwolnienie nie jest zakazem do przeprowadzenia badań klinicznych
- o Nagroda może być przyznana tylko gdy zostaną ukończone badania zgodnie z planem ustalonym w PIP
- o Zwolnienia mogą być wycofane decyzją Komitetu (3-letni okres karencji)

16 Procedura PIP i wnioski PUMA

Zwolnienia z obowiązku PIP

Zwolnienie jest udzielane w przypadku, gdy:

- o Jednostka chorobowa występuje wyłącznie w populacji pacjentów dorosłych
- o Jest wysoce prawdopodobne, że produkt leczniczy będzie niebezpieczny lub nieskuteczny w populacji pediatrycznej
- o Produkt leczniczy w niedostatecznym stopniu poprawia stan zdrowia pacjenta
- o Proponowane badania są praktycznie niewykonalne a zatem częstokroć nieetyczne.

17 Procedura PIP i wnioski PUMA

Rodzaje zwolnień

3 rodzaje zwolnień


- o **Całkowite** (dla danego produktu leczniczego) w odniesieniu do wszystkich wskazań terapeutycznych danego produktu leczniczego
- o **Częściowe** dla jednej (lub więcej) podgrupy pediatrycznej, lub jednej (lub więcej) jednostki chorobowej; dla pozostałych podgrup pediatrycznych (wskazań terapeutycznych) obowiązuje PIP
- o Dla **klasy produktów** w danym wskazaniu terapeutycznym

18 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze wskazaniem do stosowania w pediatrii (Art. 30 Rozporządzenia Pediatrycznego)



19 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Pozwolenia PUMA

- o Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyłącznie dla produktów pediatrycznych
- o Wyłącznie dla produktów nie objętych ochroną patentową:
 - ✓ produkty zarejestrowane: procedura PIP jest dobrowolna (Art. 8 Rozporządzenia nie ma zastosowania, ochrona patentowa/SPC nie istnieje)
 - ✓ produkty nie zarejestrowane: procedura PIP obowiązkowa (Art. 7 ma zastosowanie, jedyną możliwą nagrodą jest PUMA gdyż ochrona patentowa/SPC nie istnieje)

20 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Wnioski PUMA


- o Należy stosować obowiązujące procedury rejestracyjne (CP, MRP, DCP lub NP)
- o Wnioski powinny zawierać dane uzyskane w badaniach przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym PIP
- o Dokumentacja może zawierać odniesienia do produktu referencyjnego jeśli okres ochrony już wygasł
- o Podstawy prawne i wymagania dotyczące dossier zgodne z wymaganiami Art. 8(3), 10(3), 10(4) lub 10b Dyrektywy 2001/83/EC

21 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Korzyści z pozwoleń PUMA

- o 8 lat ochrony danych oraz 10 lat ochrony rynkowej, które może być przedłużone do maksymalnie 11 lat (o ile wskazanie znacznej korzyści klinicznej zostanie zatwierdzone w pierwszych 8 latach)
- o System zniżek za opłaty rejestracyjne



22 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Co nowego w EMA

Przegląd wytycznych:

- o Wytyczne dotyczące prac badawczo - rozwojowych produktów leczniczych do stosowania w pediatrii *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, Ref.: EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 1*
- o Wytyczne dotyczące substancji pomocniczych *Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*

23 Procedura PIP i wnioski PUMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Q&A: Paediatric Investigation Plan (PIP) guidance

This procedural advice addresses a number of questions that applicants may have before submitting an application. The information provided, under the form of Questions and Answers, will be updated as needed to reflect progress.

Please consult this procedural advice, the EC PIP Guidance¹, and the frequently Asked Questions page, before sending a request for further information.

If you need further information on the content, please do not hesitate to contact the Paediatric Team at Paediatric@ema.europa.eu.

Please direct the electronic documents in one or more compressed ZIP files, keeping in mind that each zip file should not individually exceed 62 MB in size.

Please ensure that the electronic submission of documents and the complete form are accepted; the modifications are accepted to the PIP/PIP application/request for modification/modifications of PIPs, starting from 2 months after the date of an acceptance.

Click on the following questions to see the procedural advice.

Expand all items in this list

1. How and when should I submit a PIP Letter of Intent?
2. When should I submit the application for PIP and/or Waiver?
3. To whom should I submit the PIP/Waiver application?
4. How many copies should I submit for a PIP/Waiver application?
5. What information should be provided in the cover letter accompanying the application?
6. What are the technical requirements for the electronic submission of PIP/Waiver applications?
7. How do I use the electronic template for PIP/Waiver application (Part A)?
8. What information should I include in the electronic template for PIP/Waiver applications (Part A)?
9. How should I present the scientific documentation (part B to E) reference separate part PIP?
10. What about I submit if my product is developed for a condition listed in the Agency's decision on class waiver?
11. Could I submit one single PIP/Waiver application in case of multiple marketing authorisations/marketing authorisation applications?
12. How shall I answer the PIP/Q&A Request for modification of a PIP?
13. How do I apply for a modification of an agreed PIP?
14. When is the product considered "not withdrawn in the Community"?
15. When is the product considered "not withdrawn in the Community"?

24 Procedura PIP i wnioski PUMA



Dziękuję za uwagę!

**Zapraszam do
dyskusji**



25 Procedura PIP i wnioski PUMA



Piotr Kozarewicz
piotr.kozarewicz@ema.europa.eu



26 Procedura PIP i wnioski PUMA