

II

(Comunicazioni)

COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI E DAGLI ORGANI
DELL'UNIONE EUROPEA

COMMISSIONE

Comunicazione della Commissione — Orientamenti relativi al formato e al contenuto delle domande di approvazione o di modificazione di un piano di indagine pediatrica e delle richieste di deroga o di differimento nonché alle modalità relative allo svolgimento della verifica della conformità e ai criteri per la valutazione di studi importanti

(2008/C 243/01)

1. INTRODUZIONE

Il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 ⁽¹⁾ (in appresso «il regolamento pediatrico») è entrato in vigore il 26 gennaio 2007. Il regolamento pediatrico mira ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità dei medicinali per uso pediatrico, a garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata e di un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico, nonché a migliorare le informazioni disponibili sull'uso dei medicinali nelle diverse popolazioni pediatriche. Tali obiettivi dovrebbero essere realizzati senza sottoporre la popolazione pediatrica a sperimentazioni cliniche non necessarie e senza ritardare l'autorizzazione di medicinali destinati a popolazioni diverse da quella pediatrica.

Per raggiungere tali obiettivi il regolamento pediatrico crea una serie di obblighi per le industrie farmaceutiche riguardo allo sviluppo di prodotti medicinali e introduce premi per le industrie farmaceutiche che rispettano pienamente i requisiti in materia di studi relativi ai bambini. Il regolamento pediatrico contiene un nuovo tipo di autorizzazione all'immissione in commercio, l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico [*paediatric use marketing authorisation* (PUMA)], al fine di incentivare lo sviluppo di medicinali per uso pediatrico non protetti da brevetto. Inoltre il regolamento pediatrico introduce un quadro normativo per la gestione del regolamento stesso, tra cui un comitato pediatrico operante nel quadro dell'Agenzia europea per i medicinali (in appresso «l'Agenzia»).

Conformemente all'articolo 10 del regolamento pediatrico i presenti orientamenti stabiliscono le disposizioni particolareggiate relative al formato e al contenuto che le domande di

approvazione o modificazione di un piano d'indagine pediatrica e le richieste di deroga o differimento devono rispettare. Inoltre i presenti orientamenti stabiliscono le modalità per la verifica della conformità di cui agli articoli 23 e 28, paragrafo 3, del regolamento pediatrico ⁽²⁾. Infine, conformemente all'articolo 45, paragrafo 4, del regolamento pediatrico, gli orientamenti stabiliscono i criteri di valutazione concernenti l'importanza degli studi iniziati prima della data di entrata in vigore del regolamento pediatrico ⁽³⁾.

Le definizioni pertinenti per i presenti orientamenti sono fornite dalla direttiva 2001/83/CE, dalla direttiva 2001/20/CE, dal regolamento (CE) n. 141/2000 nonché dal regolamento pediatrico. Inoltre nei presenti orientamenti si applicano i termini e le definizioni che seguono:

- a) **affezione**: qualsiasi deviazione dalla normale struttura o funzione del corpo, che si manifesta con una serie caratteristica di segni e sintomi (in genere una patologia specifica riconosciuta o una sindrome);
- b) **indicazione per un piano di indagine pediatrica**: la(e) indicazione(i) proposta(e) per la popolazione pediatrica ai fini di un piano di indagine pediatrica, al momento della presentazione del piano di indagine pediatrica. Dovrà specificare se il medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione;

⁽²⁾ L'articolo 10 del regolamento pediatrico recita: «In consultazione con gli Stati membri, l'Agenzia e gli altri interessati la Commissione stabilisce le disposizioni particolareggiate relative al formato e al contenuto che le domande di approvazione o modificazione di un piano d'indagine pediatrica e le richieste di deroga o differimento devono rispettare pena l'invalidità della domanda o richiesta, nonché le modalità relative allo svolgimento della verifica della conformità di cui all'articolo 23 e all'articolo 28, paragrafo 3».

⁽³⁾ L'articolo 45, paragrafo 4, del regolamento pediatrico recita: «Per l'applicazione del paragrafo 3, la Commissione elabora orientamenti in consultazione con l'Agenzia, al fine di stabilire criteri di valutazione concernenti l'importanza degli studi».

⁽¹⁾ GUL 378 del 27.12.2006, pag. 1.

- c) **indicazione terapeutica proposta:** l'indicazione terapeutica per adulti o per la popolazione pediatrica proposta nel piano di indagine pediatrica, al momento della presentazione del piano di indagine pediatrica;
- d) **indicazione terapeutica assegnata:** l'indicazione terapeutica per gli adulti o per la popolazione pediatrica inserita nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Essa si basa sulla valutazione della documentazione sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia presentata insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio;
- e) **misure:** ai sensi dell'articolo 15, paragrafo 2, del regolamento pediatrico comprendono studi, sperimentazioni, dati e sviluppi in campo farmaceutico proposti per generare nuove informazioni scientifiche miranti ad assicurare la generazione dei dati necessari per determinare le condizioni in cui il medicinale può essere utilizzato per curare la popolazione pediatrica colpita dall'affezione, secondo le modalità di cui nel piano di indagine pediatrica.

2. SEZIONE 1: FORMATO E CONTENUTO DELLE DOMANDE DI APPROVAZIONE O MODIFICA DI UN PIANO DI INDAGINE PEDIATRICA E DELLE RICHIESTE DI DEROGA O DIFFERIMENTO

2.1. Principi generali e formato

È assodato che la quantità di informazioni disponibili pertinenti per le domande di approvazione o modifica di un piano di indagine pediatrica e per le richieste di deroga o differimento varia notevolmente a seconda se un medicinale si trovi in una fase iniziale di sviluppo clinico o possieda già un'autorizzazione all'immissione in commercio, o sia sottoposto a indagini riguardo a utilizzi nuovi o ampliati. Visto che per le domande relative a un piano di indagine pediatrica, di deroga o di differimento si dovrebbe usare lo stesso formato a prescindere dalla fase di sviluppo del prodotto, in alcune sezioni della domanda non sarà sempre possibile fornire informazioni esaustive. In tal caso la mancanza di dati o informazioni dovrà essere segnalata nella sezione pertinente. Tuttavia, se disponibili, dovranno essere incluse nella domanda tutte le informazioni relative alla valutazione del piano di indagine pediatrica e alle domande di deroga o di differimento, indipendentemente dal fatto se siano favorevoli o sfavorevoli al prodotto. Dovrà essere allegata alla domanda anche qualsiasi informazione relativa a prove o sperimentazioni farmaco-tossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate relative al medicinale, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni terapeutiche non contemplate dalla domanda.

Si dovrà utilizzare un formato unico per le domande di approvazione di un piano di indagine pediatrica, di deroga, di differimento o di una combinazione tra le stesse. Per coprire i diversi tipi di richiesta sono state predisposte le seguenti parti distinte della domanda:

- parte A: Informazioni amministrative e relative ai prodotti,
- parte B: Sviluppo generale del medicinale e informazioni sulle condizioni,
- parte C: Domande di deroghe specifiche per un determinato prodotto,
- parte D: Piano d'indagine pediatrica,

- parte E: Domande di differimento,
- parte F: Allegati.

Giacché viene usato lo stesso formato di domanda, alcune sezioni della domanda non sono applicabili a determinati tipi di domanda.

Un'unica domanda coprirà tutte le sottopopolazioni della popolazione pediatrica, conformemente all'articolo 7, paragrafo 2, del regolamento pediatrico, tramite una deroga o un piano di indagine pediatrica (con o senza differimento). Le domande relative a prodotti rientranti nel campo d'applicazione dall'articolo 8 del regolamento pediatrico dovranno riguardare nuove indicazioni, nuove forme farmaceutiche e nuove vie di somministrazione. In questo caso nella domanda dovrebbe essere incluso un esauriente piano di indagine pediatrica. Analogamente, quando si punta a sviluppare simultaneamente più indicatori, nella domanda dovrebbe essere incluso un solo esauriente piano di indagine pediatrica.

Secondo la definizione di cui all'articolo 2 del regolamento pediatrico la popolazione pediatrica è «la parte della popolazione con età da zero a diciotto anni»; tale definizione esclude coloro che hanno già compiuto i 18 anni. La popolazione pediatrica comprende una serie di sottopopolazioni, la cui definizione si trova ad esempio in alcune linee guida internazionali ⁽¹⁾: i neonati prematuri e non prematuri di età compresa tra 0 e 27 giorni, i lattanti di età compresa tra 1 mese e 23 mesi, i bambini di età compresa tra 2 e 11 anni e gli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni. Tuttavia può essere accettato l'utilizzo di sottopopolazioni differenti se considerato più appropriato, a condizione che tale scelta sia adeguatamente spiegata e giustificata.

Si invitano coloro che redigono i piani di indagine pediatrica ai fini delle autorizzazioni all'immissione in commercio a valutare, per ciascuna sottopopolazione pediatrica, se esista una necessità terapeutica per il medicinale in questione.

Per agevolare la presentazione pratica delle domande, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha predisposto dei moduli basati sulla linea guida menzionata, scaricabili presso: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>

2.2. Parte A: Informazioni amministrative e relative ai prodotti

È riconosciuto che durante la prima fase dello sviluppo di un prodotto può risultare impossibile fornire risposte esaurienti a tutte le sezioni di cui alla parte A della domanda. Tuttavia è obbligatorio compilare tutte le sezioni della parte A, inserendo un'apposita dichiarazione laddove non siano disponibili informazioni.

2.2.1. A.1: Nome o ragione sociale e indirizzo del richiedente e della persona di contatto

È obbligatorio specificare il nome e l'indirizzo di coloro che richiedono un piano di indagine pediatrica, una deroga o un differimento. Il richiedente può essere una persona giuridica o fisica o una società con sede nello Spazio economico europeo. Dovrà essere specificata la persona autorizzata a comunicare con l'Agenzia in nome del richiedente durante la procedura, nonché, se persona diversa, dopo la decisione dell'Agenzia.

⁽¹⁾ Linea guida E11 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) disponibile su www.ich.org

In considerazione del fatto che le decisioni dell'Agenzia verranno rese pubbliche, si invita il richiedente a fornire i propri contatti (telefono/fax/e-mail) per le richieste delle parti interessate; l'Agenzia provvederà a renderle pubbliche insieme alle decisioni.

È necessario specificare se il richiedente soddisfa le condizioni per essere considerato una microimpresa o una piccola o media impresa ai sensi del regolamento (CE) n. 2049/2005 della Commissione (¹).

2.2.2. A.2: Denominazione della sostanza attiva

La sostanza attiva dovrà essere menzionata sotto la sua denominazione comune internazionale (INN) raccomandata, accompagnata, se del caso, dalla sua forma salina o di idrato. Qualora non sia disponibile la INN «raccomandata» dovrà essere fornita la INN «proposta». Qualora non esista INN si dovrà usare la denominazione della farmacopea europea, e qualora la sostanza non faccia parte della farmacopea europea, la denominazione comune. In mancanza di una denominazione comune si dovrà usare la designazione scientifica esatta. Per le sostanze prive di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni precisazione utile. Non è ammessa l'utilizzazione di un codice aziendale o di laboratorio come unico identificativo della sostanza attiva.

In considerazione dei tempi previsti per la presentazione delle domande sarà possibile limitarsi a presentare le denominazioni preliminari della sostanza attiva. In una situazione simile, o qualora la domanda venga ripresentata (ad esempio in occasione della modifica di un piano di indagine pediatrica) si suggerisce di registrare nel documento tutte le successive modifiche della denominazione.

2.2.3. A.3: Tipo di prodotto

Il tipo di prodotto al quale si riferisce la domanda (es. entità chimica, prodotto biologico, vaccino, prodotto per la terapia genica o per la terapia cellulare somatica, ecc.) dovrà essere specificato. Inoltre ogniqualvolta possibile dovrà essere specificato il target farmaceutico ed il meccanismo di azione. Qualora sia stato assegnato un gruppo farmaceutico e un codice anatomico, terapeutico e chimico (ATC) essi dovranno essere a loro volta specificati. Per i prodotti non ancora autorizzati nella Comunità, o, per i prodotti relativamente ai quali si propone lo sviluppo di una nuova indicazione, si dovrà specificare la(e) affezione(i), sia negli adulti che nei bambini, per le quali, al momento della domanda, si prevede che il medicinale verrà utilizzato a fini diagnostici, profilattici o terapeutici, secondo un sistema di classificazione concordato, come ad esempio la classificazione internazionale delle malattie dell'Organizzazione mondiale della sanità (ICD-10).

2.2.4. A.4: Dettagli sul medicinale

L'entità esatta delle informazioni da fornire dipenderà dalla disposizione, tra le seguenti tre, cui sarà riferita la domanda:

- 1) articolo 7 del regolamento pediatrico, un medicinale non ancora autorizzato nella Comunità (SEE);

- 2) articolo 8 del regolamento pediatrico, un medicinale autorizzato nella Comunità (SEE) e protetto da un certificato protettivo complementare oppure da un brevetto ammesso alla concessione di un certificato protettivo complementare; oppure
- 3) articolo 30 del regolamento pediatrico, un prodotto sviluppato ai fini dell'immissione in commercio per uso pediatrico.

Per i medicinali che rientrano nel campo di applicazione degli articoli 7 o 8 del regolamento pediatrico, a prescindere dal futuro uso nella popolazione pediatrica, dovranno essere fornite informazioni su tutte le diverse formulazioni in corso di sviluppo. Inoltre, per le domande relative ai medicinali che rientrano nel campo di applicazione dell'articolo 8, alla sezione A.6 dovranno essere fornite informazioni sul(i) dosaggio(i) autorizzato(i), sulla(e) forma(e) farmaceutiche o sulla(e) modalità di somministrazione autorizzata(e). Per i medicinali in corso di sviluppo ai fini dell'immissione in commercio per uso pediatrico, devono essere fornite informazioni sul(i) dosaggio(i) autorizzato(i), sulla(e) forme farmaceutiche o sulla(e) modalità di somministrazione autorizzata(e).

2.2.5. A.5: Informazioni normative sui test clinici correlati all'affezione e agli sviluppi nella popolazione pediatrica

In questa sezione dovranno essere fornite informazioni normative sui test clinici correlati all'affezione e agli sviluppi nella popolazione pediatrica sotto forma di tabella. Per i test clinici svolti all'interno dello SEE si prega fornire una tabella dei test clinici pertinenti per l'affezione nei bambini (nonché negli adulti, se pertinenti per lo sviluppo nella popolazione pediatrica). Per i test clinici svolti all'esterno dello SEE si prega fornire solo una tabella dei test clinici condotti sui bambini e pertinenti per l'affezione.

Le informazioni fornite, sia che si riferiscano a studi condotti nella SEE che a studi condotti all'esterno dello SEE dovranno comprendere una dichiarazione circa lo svolgimento di ciascun test clinico secondo i principi di buona pratica clinica (BPC).

2.2.6. A.6: Status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale

Informazioni sullo status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale dovranno essere fornite in forma di tabella.

Per i medicinali ancora privi di autorizzazione all'immissione in commercio che successivamente rientreranno nel campo di applicazione dell'articolo 7 del regolamento pediatrico, dovrà essere fornita l'autorizzazione all'immissione in commercio all'esterno dello SEE.

Per i medicinali già commercializzati e protetti da un certificato protettivo complementare oppure da un brevetto ammesso alla concessione di un certificato protettivo complementare, che successivamente rientreranno nel campo di applicazione dell'articolo 8 del regolamento pediatrico, dovrà essere fornita l'autorizzazione all'immissione in commercio all'interno dello SEE, mentre per quanto concerne lo status dell'autorizzazione all'immissione in commercio all'esterno dello SEE dovranno essere fornite informazioni solo riguardo alle autorizzazioni relative ai bambini.

(¹) GUL 329 del 16.12.2005, pag. 4.

Per i medicinali in corso di sviluppo ai fini dell'immissione in commercio per uso pediatrico, dovranno essere fornite informazioni sui medicinali autorizzati nello SEE contenenti la stessa sostanza attiva.

Dovranno essere fornite informazioni particolareggiate riguardo a qualsiasi azione normativa volta a restringere l'uso del medicinale all'esterno dello SEE per ragioni di sicurezza, compreso qualsiasi ritiro del prodotto, limitazione delle indicazioni o nuova controindicazione relativa al medicinale.

2.2.7. A.7: Consulenza da parte di autorità normative riguardo a sviluppi nella popolazione pediatrica

Il comitato pediatrico dovrà essere messo al corrente di tutte le decisioni, opinioni o consulenze (comprese le consulenze scientifiche) fornite dalle autorità competenti, comprese quelle dei paesi terzi, riguardo allo sviluppo pediatrico del medicinale. Rientrano in tale definizione tutte le richieste scritte di organi normativi riguardo a temi attinenti a informazioni pediatriche. Una copia di tutti i documenti pertinenti dovrà essere allegata alla parte A.10 della domanda.

2.2.8. A.8: Status di medicinale orfano nello SEE

È obbligatorio specificare chiaramente se il medicinale ha ottenuto la qualifica di medicinale orfano mediante una decisione della Commissione europea. Per i medicinali che hanno ottenuto la qualifica di medicinale orfano si dovrà specificare il numero del Registro comunitario dei medicinali orfani. Qualora sia stata richiesta la qualifica di medicinale orfano ciò dovrà essere specificato, fornendo, per le domande in pendenza, il numero della procedura di qualifica di medicinale orfano.

2.2.9. A.9: Previsione di domanda per immissione in commercio/estensioni della linea di prodotti/variazioni

Se del caso, dovrà essere fornita la data prevista di presentazione della domanda di immissione in commercio o variazione, insieme a una indicazione circa il previsto percorso di presentazione della domanda (centralizzato o riconoscimento reciproco/decentralizzato). Per i medicinali ancora privi di autorizzazione all'immissione in commercio, i quali successivamente rientrano nel campo di applicazione dell'articolo 7 del regolamento pediatrico, dovrà essere specificata la data di completamento degli studi farmacocinetici su adulti.

2.2.10. A.10: Documentazione da allegare, se del caso

I seguenti documenti, se disponibili, dovranno essere allegati a questa sezione:

- una lettera di autorizzazione per la persona autorizzata a comunicare in nome del richiedente,
- una copia di tutte le consulenze scientifiche fornite dal comitato dei medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP),
- una copia di tutte le consulenze scientifiche fornite da tutte le autorità competenti dello SEE,

- una copia della domanda scritta rivolta alla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti d'America e/o di qualsiasi consulenza/opinione/decisione relativa a informazioni pediatriche fornite da agenzie normative esterne allo SEE,
- una copia di tutte le decisioni della Commissione circa la qualifica di medicinale orfano,
- una copia di qualsiasi precedente decisione dell'EMA riguardo a un piano di indagine pediatrica o di un parere negativo del comitato pediatrico riguardo a tali piani,
- una copia di una sintesi rappresentativa delle caratteristiche di un prodotto recentemente oggetto di una concessione nello SEE.

2.2.11. A.11: Tabella di traduzione della decisione EMA

Qualora la decisione EMA venga richiesta in una lingua ufficiale dell'UE diversa dall'inglese, il nome della sostanza attiva, l'affezione, la forma farmaceutica e le modalità di somministrazione dovranno essere fornite in tale lingua.

2.3. Parte B: Sviluppo globale del medicinale, con informazioni sulle affezioni

Per i medicinali sviluppati in previsione di applicazioni che ricadranno nel campo d'applicazione degli articoli 7 e 8 del regolamento pediatrico, occorre precisare nella parte B, per ogni indicazione ed ogni sottopopolazione pediatrica, il modo in cui saranno soddisfatti i requisiti di cui agli articoli 7 e 8. Occorre inoltre, in questa parte, fornire precisazioni sulle malattie/affezioni nell'ambito della popolazione pediatrica (in particolare per quanto riguarda le analogie tra popolazioni adulte e pediatriche nonché nell'ambito delle diverse sottopopolazioni pediatriche), sulla prevalenza, sull'incidenza, sulla diagnosi, sui metodi di trattamento e sui trattamenti alternativi.

Qualora il medicinale sia stato sviluppato esclusivamente in previsione di un utilizzo nei bambini, è possibile che alcune tra le informazioni richieste nella parte B non siano disponibili, nel qual caso ciò dovrà essere indicato chiaramente.

2.3.1. B.1: Esame delle analogie e delle differenze nella malattia/affezione nell'ambito delle varie popolazioni

Per ciascuna malattia o affezione già oggetto di un'indicazione autorizzata, nonché per ciascuna malattia o affezione oggetto di un nuovo sviluppo (ovvero per nuovi medicinali o nuove indicazioni per medicinali autorizzati), la domanda dovrà indicare se essa ricorre nella popolazione pediatrica. Si dovrà fornire una descrizione delle malattie o affezioni, al fine di esaminare le differenze o eventuali analogie tra:

- le popolazioni adulte e quelle pediatriche,
- le diverse sottopopolazioni pediatriche.

Si dovrà porre l'accento sulla gravità della malattia, sull'eziologia, sull'epidemiologia, sulle manifestazioni cliniche e sulla prognosi, nonché sulla patofisiologia nelle sottopopolazioni pediatriche. Tali dati possono essere ricavati da pubblicazioni o manuali.

Si dovranno fornire informazioni sull'età minima di insorgenza delle malattie/affezioni o sulla fascia d'età interessata nonché, per quanto possibile, sull'incidenza e/o sulla prevalenza nella Comunità, segnatamente se la domanda si riferisce a una deroga specifica per un medicinale che copre sottopopolazioni pediatriche specifiche. Se del caso, tali dati possono essere derivati da pubblicazioni.

Si dovrà fornire una breve descrizione delle proprietà farmacologiche e del meccanismo d'azione. In tale contesto dovrà essere descritta ogni previsione in termine di differenze o analogie nel profilo di sicurezza e di efficacia (conosciuto o previsto) del medicinale, concentrandosi su un raffronto tra:

- le popolazioni adulte e quelle pediatriche,
- le diverse sottopopolazioni pediatriche.

2.3.2. B.2: Attuali metodi di diagnosi, prevenzione o trattamento nelle popolazioni pediatriche

Per ciascuna malattia o affezione già autorizzata e per ciascuna malattia o affezione oggetto di un nuovo sviluppo (ovvero per nuovi medicinali o nuove indicazioni per medicinali autorizzati), dovranno essere identificati, sulla base di documenti scientifici e medici o di qualsiasi altra informazione pertinente, i mezzi di diagnosi, di prevenzione e di trattamento disponibili nella Comunità, ivi compresi i metodi di trattamento non autorizzati, qualora rappresentino la cura standard (ad esempio se menzionati in orientamenti di trattamento riconosciuti a livello internazionale). Tali informazioni dovranno essere presentate in formato di tabella per una consultazione più agevole.

Fra i trattamenti disponibili individuati, nel caso di medicinali autorizzati, e qualora le informazioni siano accessibili, l'elenco deve includere i medicinali autorizzati dalle autorità nazionali almeno in uno Stato membro e quelli autorizzati nell'ambito della procedura centralizzata conformemente al regolamento (CE) n. 726/2004. Tali informazioni dovranno essere presentate in formato di tabella riassuntiva. Al fine di fornire al comitato pediatrico una panoramica dei mezzi di diagnosi, prevenzione o trattamento esistenti per l'affezione in questione si dovranno indicare, per quanto possibile, altri metodi di diagnosi, prevenzione o trattamento della malattia o dell'affezione in questione, quali gli interventi chirurgici, le tecniche radiologiche, le diete e i mezzi fisici utilizzati nella Comunità. A tal fine per i dispositivi medici è opportuno indicare il(i) nome(i) inventato(i) e l'utilizzo (gli utilizzi) approvato(i). Per i dispositivi medici che rientrano nel campo d'applicazione della direttiva 93/42/CEE, l'elenco dovrà includere tutti i dispositivi immessi sul mercato in conformità a detta direttiva e, nel caso di dispositivi impiantabili attivi che rientrano nel campo d'applicazione della direttiva 90/385/CEE, i dispositivi immessi sul mercato o posti in servizio in conformità a detta direttiva.

Qualora metodi di diagnosi, di prevenzione o di trattamento dell'affezione in questione appaiano nell'inventario delle necessità terapeutiche stabilito ai sensi dell'articolo 43 del regolamento pediatrico, tali informazioni dovranno essere evidenziate.

2.3.3. B.3: Benefici terapeutici significativi e/o soddisfazione di un'esigenza terapeutica

Conformemente all'articolo 6 paragrafo 2⁽¹⁾, all'articolo 11, paragrafo 1, lettera c)⁽²⁾, e all'articolo 17, paragrafo 1⁽³⁾, del regolamento pediatrico, il comitato pediatrico valuta se l'impiego del medicinale, sotto forma di medicinale autorizzato, o tramite prove cliniche in bambini, possa presumibilmente apportare un beneficio terapeutico significativo alla popolazione pediatrica e/o soddisfarne un'esigenza terapeutica. Tale valutazione è fondamentale per determinare se un piano d'indagine pediatrica riceverà parere favorevole o se verrà accordata una deroga.

Per permettere al comitato pediatrico di procedere alla propria valutazione, la domanda deve contenere un raffronto tra il medicinale oggetto della domanda e gli attuali metodi diagnostici, di prevenzione o di trattamento delle malattie/affezioni oggetto delle indicazioni previste nei bambini, di cui alla sezione B.2.

Nel valutare se sussistano benefici terapeutici significativi il comitato pediatrico terrà conto della natura dell'affezione da trattare (diagnosi o prevenzione) e dei dati disponibili sul medicinale in questione.

Su queste basi, un significativo beneficio terapeutico potrebbe basarsi su uno o più tra gli elementi seguenti:

- a) la ragionevole aspettativa che un medicinale nuovo o già commercializzato sia sufficientemente sicuro ed efficace per trattare un'affezione pediatrica per cui sul mercato non esiste alcun medicinale pediatrico autorizzato;
- b) la previsione di un miglioramento dell'efficacia in una popolazione pediatrica in raffronto all'attuale cura standard per il trattamento, la diagnosi o la prevenzione dell'affezione in questione;
- c) la previsione di un miglioramento della sicurezza, per quanto riguarda gli effetti indesiderati o gli eventuali errori terapeutici, in una popolazione pediatrica in raffronto all'attuale cura standard per il trattamento, la diagnosi o la prevenzione dell'affezione in questione;
- d) un miglioramento del programma di dosaggio o del metodo di somministrazione (numero di dosi giornaliere, somministrazione orale o endovenosa, durata di trattamento ridotta) con conseguente miglioramento della sicurezza, dell'efficacia o della conformità;
- e) la disponibilità di una nuova formulazione clinicamente pertinente per una determinata fascia d'età;

⁽¹⁾ L'articolo 6, paragrafo 2, del regolamento pediatrico recita: «Nell'esecuzione dei propri compiti il comitato pediatrico valuta se gli studi eventualmente proposti possano presumibilmente apportare un beneficio terapeutico significativo alla popolazione pediatrica e/o soddisfarne un'esigenza terapeutica».

⁽²⁾ L'articolo 11, paragrafo 1, lettera c), prevede che una deroga possa essere concessa se «il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto alle terapie esistenti per i pazienti pediatrici».

⁽³⁾ L'articolo 17, paragrafo 1, prevede che il comitato decida, nel proprio parere, «se i benefici terapeutici di un piano di indagine pediatrica previsti giustificano gli studi proposti».

- f) la disponibilità di conoscenze terapeutiche nuove e clinicamente pertinenti in previsione dell'impiego del medicinale nella popolazione pediatrica, che permettano un miglioramento dell'efficacia o della sicurezza del medicinale nella popolazione pediatrica;
- g) un meccanismo d'azione diverso che comporti potenziali benefici per la(e) popolazione(i) pediatrica(che) in termini di miglioramento dell'efficacia o della sicurezza;
- h) i trattamenti esistenti non sono soddisfacenti, tanto da rendere necessari metodi alternativi con la previsione di un migliore equilibrio tra i benefici ed i rischi;
- i) previsione di miglioramento nella qualità di vita del bambino.

Giacché in una fase precoce dello sviluppo di un medicinale vi è la possibilità che l'esperienza nell'impiego del medicinale nella popolazione pediatrica sia nulla o molto limitata, un significativo beneficio terapeutico può anche basarsi su ipotesi adeguatamente fondate e plausibili. Per consentire al comitato pediatrico di effettuare la sua valutazione è necessario che nella domanda tali presunzioni siano convalidate da argomentazioni ragionate e pubblicazioni pertinenti. Se in questa fase precoce dello sviluppo di un medicinale non può essere giustificato un beneficio terapeutico significativo, il comitato pediatrico valuterà, se del caso, l'eventualità di concedere una deroga o un differimento.

Se la necessità terapeutica è inclusa nell'inventario delle necessità terapeutiche stabilito ai sensi dell'articolo 43 del regolamento pediatrico, la domanda dovrà fare riferimento all'inventario⁽¹⁾. Se il richiedente ritiene che lo sviluppo pediatrico proposto soddisfi una necessità terapeutica e che questa necessità terapeutica non è ancora inclusa nell'inventario redatto dal comitato pediatrico, egli deve fornire informazioni sufficienti a corroborare tale convinzione.

2.4. Parte C: Domande di deroghe specifiche per un prodotto

Una deroga può essere concessa vuoi in relazione ad una o più sottopopolazioni specifiche della popolazione pediatrica, vuoi ad una o più indicazioni terapeutiche specifiche oppure in relazione ad una combinazione di entrambe (articolo 11, paragrafo 2, del regolamento pediatrico). Le domande di deroghe specifiche per un prodotto devono indicare chiaramente le sottopopolazioni pediatriche e le indicazioni alle quali si riferiscono.

Dato che le deroghe potranno successivamente essere utilizzate per soddisfare in parte o interamente i requisiti di cui all'articolo 8, secondo comma del regolamento pediatrico, occorre precisare la via di somministrazione e la forma farmaceutica.

2.4.1. C.1: Deroga per una classe di medicinali

L'obbligatorietà di una deroga per una classe di medicinali specifica, al fine di assolvere gli obblighi di cui agli articoli 7 e 8 del regolamento pediatrico, può essere non necessaria qualora l'indicazione terapeutica e la sottopopolazione pediatrica siano già

coperte da una deroga per una classe di medicinali⁽²⁾. Se i requisiti di cui agli articoli 7 e 8 del regolamento pediatrico sono parzialmente soddisfatti da una deroga per una classe, ma è necessaria una deroga specifica per un prodotto al fine di soddisfare i requisiti, all'atto di specificare la portata della deroga specifica per un prodotto si dovranno citare le deroghe per classe.

Si invitano le imprese ad informare il comitato pediatrico quando si renderanno disponibili nuove informazioni che suggeriscono la revisione di una deroga per una classe o di una deroga specifica per un prodotto, ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 2, del regolamento pediatrico.

2.4.2. C.2: Motivi per la concessione di una deroga specifica per un prodotto

I motivi che giustificano la concessione di una deroga sono definiti all'articolo 11 del regolamento pediatrico.

2.4.2.1. C.2.1: Il medicinale specifico o la classe di medicinali non offre probabilmente una garanzia di efficacia o di sicurezza per parte o per l'insieme della popolazione pediatrica

L'articolo 11, paragrafo 1, lettera a), del regolamento pediatrico prevede il seguente motivo specifico per la concessione di una deroga: «Il medicinale specifico o la classe di medicinali non offre probabilmente una garanzia di efficacia o di sicurezza per parte o per l'insieme della popolazione pediatrica». In questo contesto una domanda di deroga può essere basata sulla prova della mancata efficacia nella(e) popolazione(i) pediatrica(che). La domanda deve tenere conto, per le diverse sottopopolazioni pediatriche, della gravità dell'affezione/della malattia e della disponibilità di altri metodi, come enunciato nella parte B. Sarà necessario fornire tutte le prove disponibili (con rinvio alle informazioni contenute nella parte B) per confermare la mancata efficacia nell'intera popolazione pediatrica, o, se del caso, in alcune delle sue sottopopolazioni. La motivazione dovrà basarsi sugli effetti osservati, se disponibili, in modelli, studi e prove non cliniche.

Gli elementi invocati a sostegno di una domanda di deroga fondata sul fatto che il medicinale non è sicuro possono variare in funzione dell'esperienza acquisita nell'utilizzo di tale medicinale, visto che la caratterizzazione completa del profilo di sicurezza di un medicinale viene generalmente ultimata solo dopo la sua immissione sul mercato. Una domanda di deroga a questo titolo può basarsi sulle proprietà farmacologiche del medicinale o della classe del medicinale, sui risultati di studi non clinici, di prove cliniche o di dati acquisiti dopo l'immissione sul mercato. Il richiedente dovrà precisare se è a conoscenza o sospetta un problema specifico in materia di sicurezza.

Nelle fasi precoci dello sviluppo, l'assenza di dati disponibili sulla sicurezza o sull'efficacia nella popolazione pediatrica non sarà considerata sufficiente per giustificare la domanda di deroga.

⁽¹⁾ In base all'articolo 43 del regolamento pediatrico l'EMA rende accessibile al pubblico tale inventario al più tardi il 26 gennaio 2010.

⁽²⁾ Ai sensi dell'articolo 12 e dell'articolo 25, paragrafo 7, del regolamento pediatrico, le deroghe relative ad una classe sono rese pubbliche tramite il sito dell'EMA.

2.4.2.2. C.2.2: La malattia o l'affezione a cui è destinato il medicinale specifico o la classe di medicinali si verifica solo nelle popolazioni adulte

L'articolo 11, paragrafo 1, lettera b), del regolamento pediatrico prevede il seguente motivo specifico per la concessione di una deroga: «La malattia o l'affezione a cui è destinato il medicinale specifico o la classe di medicinali si verifica solo nelle popolazioni adulte». In questo contesto la motivazione può essere basata su approfonditi dettagli relativi all'incidenza o alla prevalenza della malattia in diverse popolazioni. Per le deroghe che coprono la totalità della popolazione pediatrica, la motivazione dovrà essere imperniata in particolare sull'età minima di insorgenza dell'affezione/della malattia. Per deroghe riguardanti sottopopolazioni specifiche, l'argomentazione dovrà essere imperniata sull'incidenza o sulla prevalenza nelle varie sottopopolazioni pediatriche descritte nella parte B.

2.4.2.3. C.2.3: Il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto alle terapie esistenti per i pazienti pediatrici

L'articolo 11, paragrafo 1, lettera c), del regolamento pediatrico prevede il seguente motivo specifico per la concessione di una deroga: «Il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto alle terapie esistenti per i pazienti pediatrici». In questo contesto una domanda di deroga può essere giustificata dalla mancanza di significativi benefici terapeutici.

Quando viene richiesta una deroga basata sull'assenza di benefici terapeutici significativi, in particolare se le domande vengono presentate prima che siano disponibili i dati relativi alla prova clinica, la motivazione per una deroga potrà basarsi su un esame dettagliato dei metodi di trattamento esistenti, nonché su estrapolazioni a partire da dati non clinici o da dati clinici relativi agli adulti, se disponibili.

2.5. Parte D: Piano di indagine pediatrica

2.5.1. D.1: Strategia generale proposta per lo sviluppo pediatrico

Mentre la parte B riguarda lo sviluppo generale del medicinale, compreso il lavoro di sviluppo legato alla popolazione adulta e le informazioni sulle affezioni mediche, la parte D dovrebbe essere imperniata in particolare sullo sviluppo del medicinale per la popolazione pediatrica.

2.5.1.1. D.1.1: Indicazione di cui al piano d'indagine pediatrica

È obbligatorio specificare l'indicazione o le indicazioni proposte nella popolazione pediatrica ai fini di un piano d'indagine pediatrica con copertura di una parte o, se del caso, della totalità delle sottopopolazioni. In questa parte si dovrà precisare se il medicinale è destinato alla diagnosi, alla prevenzione o al trattamento delle malattie/affezioni in questione.

2.5.1.2. D.1.2: Fascia(e) d'età selezionata(e)

Il piano di indagine pediatrica dovrà coprire tutte le sottopopolazioni della popolazione pediatrica non coperte da una deroga. È obbligatorio giustificare la scelta delle fasce d'età da studiare, che potranno variare in funzione della farmacologia del medicinale, della manifestazione dell'affezione nell'ambito di varie fasce d'età e di altri fattori. Salvo eccezioni debitamente giustificate, la domanda dovrà fare riferimento alla classificazione per età della linea guida E11 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) del comitato permanente per i medicinali per uso umano (CHMP). Si tratta comunque di fasce d'età ampie, che possono comprendere vari livelli di maturazione. Oltre all'età, la classificazione della popolazione pediatrica potrà essere basata su altre variabili, quali l'età di gestazione, la(e) fase(i) di sviluppo puberale e la funzione renale.

2.5.1.3. D.1.3: Informazioni sulla qualità, sui dati non clinici e sui dati clinici

La domanda dovrà fornire una breve descrizione dello sviluppo del medicinale, compreso lo sviluppo farmaceutico pertinente per lo sviluppo pediatrico, e dei suoi risultati, se disponibili. Inoltre dovrà essere fornito un riepilogo degli studi previsti negli adulti. Eventualmente ciò potrà avvenire in forma di opuscolo riassuntivo del tipo «investigativo». Non è necessario fornire le relazioni complete riguardanti gli studi clinici ed non clinici, che dovranno tuttavia essere rese disponibili su richiesta. La domanda dovrà tenere conto dell'insieme di tutte le guide e orientamenti scientifici esistenti e dovrà giustificare qualsiasi divergenza riguardo allo sviluppo.

Inoltre la domanda deve comprendere un inventario di tutti i dati relativi al medicinale nella popolazione pediatrica, con riferimenti a pubblicazioni scientifiche e mediche o a qualsiasi altra informazione pertinente, quali ad esempio le relazioni sull'uso off-label o senza licenza, su esposizioni accidentali o su effetti di classe conosciuti.

2.5.2. D.2: Strategia relativa agli aspetti qualitativi

Questa sezione è dedicata agli aspetti chimici, farmaceutici, biologici e biofarmaceutici correlati alla somministrazione del medicinale alle sottopopolazioni pediatriche interessate. L'esame terrà conto dello sviluppo farmaceutico del medicinale e, oltre ai consueti requisiti per lo sviluppo farmaceutico, dovrà affrontare le seguenti problematiche:

- la necessità di formulazioni o forme di dosaggio specifiche per la(e) fascia(e) d'età scelta(e) nonché la valutazione dei benefici offerti dalla formulazione o dalla forma di dosaggio scelta,
- la composizione qualitativa e quantitativa, se disponibile,
- la disponibilità/i tempi previsti per lo sviluppo di una forma di dosaggio adeguata all'età,
- i potenziali problemi in relazione alla formulazione (adeguatezza degli eccipienti rispetto alla popolazione pediatrica, ecc.),
- la somministrazione del medicinale alle sottopopolazioni pediatriche (uso di dispositivi di somministrazione specifici, possibilità di mescolare il medicinale con prodotti alimentari, sistemi di chiusura del recipiente previsti, ecc.),

— l'accettabilità della formulazione (compresa l'accettabilità dal punto di vista del gusto), ovvero la sua «idoneità all'impiego», giustificata da un punto di vista biologico, fisiologico e fisico-chimico. Qualora risultasse impossibile sviluppare una formulazione adeguata ed accettabile per un impiego pediatrico su scala industriale, il richiedente deve precisare il modo in cui intende agevolare una preparazione magistrale estemporanea di una singola formulazione pediatrica pronta per l'uso.

L'aggiunta di un'indicazione pediatrica può dare luogo alla necessità di una nuova forma farmaceutica o di un nuovo dosaggio (gocce piuttosto che compresse, una nuova concentrazione, ecc.), giacché la forma farmaceutica o il dosaggio esistenti potrebbero essere inappropriati per l'uso in una parte o nella totalità delle popolazioni pediatriche interessate. Ciò significa che l'appropriatezza delle forme farmaceutiche/dei dosaggi esistenti dovrà sempre essere esaminata nel piano d'indagine pediatrica. Si dovrà inoltre tenere conto di qualsiasi differenza etnica o culturale per quanto riguarda le modalità di somministrazione, le forme di dosaggio accettabili e gli eccipienti.

2.5.3. D.3: Strategia relativa agli aspetti non clinici

Questa sezione è dedicata alla strategia di sviluppo non clinico, necessaria in complemento allo sviluppo non clinico classico o ai dati già esistenti. Se i dati riguardanti la sicurezza umana e gli studi precedentemente effettuati su animali sono giudicati insufficienti per garantire un profilo di sicurezza adeguato nella fascia d'età pediatrica in questione, dovranno essere previsti studi su animali giovani su base individuale. Occorre tenere conto dei seguenti elementi, anche in considerazione degli orientamenti scientifici esistenti:

- farmacologia:
 - necessità di convalida del concetto di uso nell'ambito delle popolazioni pediatriche, ad esempio attraverso il ricorso a modelli non clinici in vitro e/o in vivo,
 - necessità di studi farmacodinamici (ad esempio, per stabilire una correlazione di dosaggio per un criterio farmacodinamico, se esiste un modello animale affidabile per giustificare la scelta delle specie più adeguate ai fini di eventuali studi su animali giovani),
 - necessità di una farmacologia di sicurezza (studi che utilizzano modelli non clinici in vitro e/o in vivo al fine di studiare una funzione specifica del sistema fisiologico),
- farmacocinetica:
 - necessità di studi specifici per giustificare la scelta delle specie più adeguate ai fini di eventuali studi su giovani animali,
- tossicologia:
 - necessità di studi specifici sulla tossicità, in particolare sulla tossicocinetica negli animali giovani,
 - necessità di condurre studi sulla tossicità al fine di trattare effetti specifici, quali ad esempio la neurotossicità,

l'immunotossicità e la nefrotossicità in una particolare fase dello sviluppo,

- necessità di condurre studi complementari sulla tolleranza locale, ad esempio per forme di dosaggio relative alla somministrazione topica.

2.5.4. D.4: Strategia relativa agli aspetti clinici

Questa sezione analizza e giustifica la strategia in materia di sviluppo pediatrico clinico in relazione allo sviluppo standard (anche negli adulti e in relazione ai dati esistenti).

La sezione dovrà presentare l'approccio clinico globale volto a supportare lo sviluppo del medicinale nel quadro delle indicazioni e della(e) sottopopolazione(i) di cui al piano d'indagine pediatrica. Vi dovranno rientrare i punti salienti del piano di studio e la presentazione dei punti di forza e delle limitazioni allo sviluppo clinico proposto. Inoltre dovrà essere esaminato il grado di appropriatezza degli effetti in funzione dell'età (la configurazione effettiva di ciascuno studio dovrà essere descritta nella sezione D.5). Inoltre si dovranno fornire precisazioni sulla formulazione da usare e previsioni riguardo a connessioni tra le varie formulazioni.

Nella parte dedicata alla strategia in questione la domanda deve esaminare possibili estrapolazioni dai dati relativi ad adulti verso pazienti pediatriche, nonché dai gruppi più anziani verso i gruppi più giovani. È inoltre necessario spiegare la correlazione (in termini di studi comuni, dati e calendario) tra lo sviluppo negli adulti e nelle popolazioni pediatriche.

La domanda dovrà motivare la scelta del dosaggio, delle formulazioni e delle modalità di somministrazione. Nell'ambito di tale analisi vanno indicati i dati necessari per la realizzazione degli studi, in modo da rendere possibile una correlazione con il calendario degli studi previsto nel piano generale di sviluppo.

La domanda dovrà fornire la dimostrazione del fatto che i temi destinati ad essere inclusi nelle prove sono rappresentativi della popolazione nella quale il medicinale sarà utilizzato. Le prove saranno realizzate per quanto possibile nell'ambito dei gruppi meno vulnerabili (ovvero gli adulti piuttosto che i bambini, i bambini di età maggiore piuttosto che i più giovani). L'eventuale impossibilità di estrapolare i risultati verso gruppi più giovani dovrà essere debitamente giustificata.

Se del caso, si dovrà tenere conto anche dei seguenti aspetti:

- studi farmacodinamici:
 - differenze farmacodinamiche tra popolazioni adulte e pediatriche (ad esempio, influenza della maturazione dei recettori e/o dei sistemi),
 - estrapolazione a partire da varie popolazioni (a partire da gruppi adulti e/o da gruppi pediatriche), compreso, se del caso, il ricorso a un modello farmacodinamico,
 - necessità di condurre studi specifici in alcune fasce d'età,
 - valutazione dei biomarcatori per la farmacocinetica/la farmacodinamica,
 - il ricorso all'approccio farmacodinamico, in particolare laddove la farmacocinetica non è misurabile,

- studi farmacocinetici:
 - possibilità di estrapolare l'efficacia e la sicurezza a partire da gruppi adulti o più anziani sulla base della farmacocinetica,
 - possibilità di utilizzare un campionamento farmacocinetico ridotto,
 - utilizzo di studi farmacocinetici/farmacodinamici per estrapolare i dati sull'efficacia e la sicurezza ottenuti negli adulti e nei gruppi di età superiore verso i bambini,
 - possibilità di sostenere la farmacocinetica in determinate fasce d'età tramite l'uso di informazioni, o di estrapolare dati farmacocinetici a partire da altre popolazioni,
 - valutazione riguardo alle fasce d'età per le quali si impongono studi più completi, ad esempio in caso di probabile elevata variabilità cinetica,
 - uso della farmacocinetica riguardo alle popolazioni,
 - possibilità di estrapolare interazioni, malfunzionamenti organici e gli effetti farmacogenetici, nonché necessità di condurre studi specifici,
- studi sull'efficacia e sulla sicurezza:
 - esame della necessità di condurre studi specifici sui dosaggi,
 - esame delle questioni pertinenti per tutti gli studi proposti, come l'utilizzo di placebo o il controllo attivo, l'adeguatezza degli endpoint all'età, l'utilizzo di marcatori di sostituzione, il ricorso ad analisi e piani di studi alternativi, la potenziale necessità di sicurezza a breve e lungo termine nonché i rischi potenziali per fascia d'età,
 - qualora esista un piano di gestione dei rischi dell'UE per un medicinale il cui uso è già autorizzato per la popolazione adulta, all'atto dello sviluppo del piano d'indagine pediatrica si dovrà tenere conto di tutte le attività di riduzione dei rischi adeguate per la popolazione pediatrica. Se il piano di gestione dei rischi dell'UE comprende studi di farmacovigilanza riguardanti una popolazione pediatrica, il piano d'indagine pediatrica vi dovrà fare riferimento.

All'atto di stilare il piano d'indagine pediatrica si dovrà sempre valutare la necessità di condurre studi sulla sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica. Se simili studi verranno giudicati necessari, si dovranno fornire i dettagli nel piano di gestione dei rischi dell'UE (o nel suo aggiornamento) presentato insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato; tuttavia in linea di principio tali informazioni non costituiscono parte integrante del piano d'indagine pediatrica approvato.

Infine, si dovranno valutare misure volte a proteggere la popolazione pediatrica nel corso dello sviluppo, come l'utilizzo di metodi meno invadenti o il ricorso ad un comitato di controllo della sicurezza e dei dati per alcuni studi, così come le questioni correlate alla fattibilità degli studi proposti (ad esempio, il reperimento o la quantità dei prelievi sanguigni in relazione al volume ematico).

2.5.5. D.5: Misure per lo sviluppo nella popolazione pediatrica

Va rilevato che la presente sezione, come la sezione D.5.1 e la parte E, svolge un ruolo fondamentale ai fini dell'elaborazione del parere del comitato pediatrico e, in seguito, della decisione dell'EMA riguardo al piano d'indagine pediatrica.

2.5.5.1. D.5.1: Quadro riassuntivo generale di tutti gli studi clinici e non clinici previsti e/o in corso

Anche se il calendario di misure proposto nel piano d'indagine pediatrica si basa su stime, soprattutto per i medicinali in una fase precoce di sviluppo, va rilevato che la presente sezione svolge un ruolo fondamentale ai fini dell'elaborazione del parere del comitato pediatrico e, in seguito, della decisione dell'EMA riguardo al piano d'indagine pediatrica.

Nella domanda dovrà essere incluso un quadro riassuntivo generale di tutti gli studi previsti e/o in corso nella popolazione pediatrica.

Tale tabella dovrà contenere il calendario delle misure previste dal piano d'indagine pediatrica. Si dovrà attribuire particolare importanza al calendario delle misure nel quadro del piano d'indagine pediatrica con relazione allo sviluppo negli adulti, come previsto ad esempio nella linea guida E11 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH). Dovrà essere fornito il calendario previsto per le domande d'autorizzazione all'immissione sul mercato rientranti nel campo d'applicazione degli articoli 7, 8 e 30 del regolamento pediatrico; inoltre il calendario delle misure nel piano d'indagine pediatrica dovrà fare riferimento a tali domande. La domanda dovrà proporre un calendario per l'inizio e la fine di ciascuna misura, specificando le date esatte. La domanda dovrà prevedere nella propria proposta un termine ragionevole che permetta di tenere conto di circostanze imprevedibili per completare, analizzare ed esporre gli studi da includere nella domanda.

2.5.5.2. D.5.2: Riepilogo di tutti gli studi previsti e/o in corso nonché delle fasi dello sviluppo farmaceutico

Gli studi da descrivere sinteticamente in questa sezione, dipendono in larga misura dalla strategia proposta di cui alla sezione D.2. Gli esempi presentati di seguito non vanno quindi considerati esaurienti.

Se la base del medicinale pediatrico è un medicinale autorizzato per gli adulti, con la semplice riduzione del tenore della sostanza attiva, o con la somministrazione di un dosaggio ridotto, gli studi di sviluppo farmaceutico potranno essere limitati al minimo nel contesto di un piano d'indagine pediatrica. Se la strategia prevede invece la creazione di una nuova forma farmaceutica (ad esempio, una nuova forma di dosaggio o nuove modalità di somministrazione), potrebbero rendersi necessari studi di sviluppo farmaceutico più approfonditi. In ogni caso, all'atto di presentare la domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato verranno richiesti tutti gli studi di sviluppo farmaceutico miranti a confermare l'uniformità e la stabilità procedurale e produttiva del medicinale. Le linee guida elaborate dall'agenzia in questo settore sono disponibili e devono essere consultate al fine di determinare quali studi potrebbero essere pertinenti nel quadro della strategia proposta alla sezione D.2.

Nel contesto degli studi proposti eventualmente pertinenti per lo sviluppo di medicinali pediatrici, si citano i punti seguenti:

- compatibilità e stabilità nella presenza di prodotti alimentari e di bevande pertinenti, in particolare se i prodotti alimentari sono utilizzati al fine di agevolare la somministrazione della modalità di dosaggio,
- compatibilità con i sistemi amministrativi, come ad esempio i dispositivi medici,
- mascheramento e accettabilità del gusto.

2.5.5.3. D.5.3: Sinossi/descrizione del protocollo di tutti gli studi clinici e non clinici previsti e/o in corso

È necessario fornire informazioni sufficientemente dettagliate per permettere una descrizione corretta dello studio, ad esempio:

- tipo di studio,
- obiettivo/i,
- sistema e specie della prova,
- modalità di somministrazione,
- durata del dosaggio.

2.5.5.4. D.5.4: Sinossi/descrizione del protocollo di tutti gli studi o di tutte le prove cliniche previste e/o in corso

I seguenti elementi dovranno essere esposti dettagliatamente, se del caso, in funzione dello studio e della fase di sviluppo del medicinale:

- tipo di studio,
- progetto dello studio,
- tipo di controllo (placebo o controllo attivo con il dosaggio da utilizzare) e giustificazione,
- siti (regioni),
- medicinale(i) sottoposti a prova; posologia; modalità di somministrazione,
- obiettivo(i) dello studio,
- numero di soggetti (M/F), età, numero di fasce d'età ICH (Conferenze internazionali sull'armonizzazione per i medicinali per uso umano), o altre fasce d'età pertinenti,
- durata del trattamento, compresa la durata dell'osservazione dopo il trattamento,
- principali criteri d'inclusione/esclusione,
- parametri o endpoint (primari, secondari),
- dimensione del campione (più o meno dettagliata, a seconda del caso),
- calcolo della potenza: descrivere gli effetti collaterali attesi,
- opzioni in caso di problemi di reperimento dei campioni, di analisi intermedie e norme relative all'arresto,
- metodi statistici (metodi statistici utilizzati per il criterio di valutazione principale e, se del caso, per analisi supplementari).

2.6. Parte E: Domande di differimento

A norma dell'articolo 20, paragrafo 1, del regolamento pediatrico, è possibile presentare una richiesta di differimento dell'avvio o del completamento di alcune o di tutte le misure previste nel piano.

Con riferimento al calendario di cui alla sezione D.5.1, qualsiasi domanda di differimento dell'inizio o del completamento delle misure deve precisare a quale indicazione, modalità di somministrazione e forma farmaceutica si riferisce il differimento temporale. All'atto di presentare una domanda di differimento si dovrà precisare la fascia d'età alla quale si riferisce. Nei calendari si dovranno indicare precisamente i mesi e gli anni; inoltre sarà possibile stabilire un calendario relazionato allo sviluppo negli adulti.

Le domande di differimento devono essere giustificate da motivazioni scientifiche e tecniche o da ragioni legate alla sanità pubblica; in base al regolamento pediatrico un differimento è accordato nei casi seguenti:

- quando è opportuno condurre studi nella popolazione adulta prima di avviarli nella popolazione pediatrica,
- quando gli studi nella popolazione pediatrica hanno una durata superiore rispetto a quelli nella popolazione adulta.

Un differimento può inoltre essere giustificato da altre ragioni scientifiche e tecniche: se sono giudicati necessari dati non clinici supplementari, o se gravi carenze qualitative stanno impedendo lo sviluppo della(e) formulazione(i) pertinente(i).

2.7. Parte F: Allegati

Gli allegati alla domanda dovranno includere i documenti seguenti, se disponibili:

- riferimenti (letteratura pubblicata, ecc.),
- il fascicolo dell'investigatore,
- il più recente piano di gestione dei rischi dell'UE per un medicinale il cui uso è già autorizzato.

2.8. Modificazione di un piano d'indagine pediatrica approvato

I piani d'indagine pediatrica andrebbero presentati nella fase iniziale dello sviluppo del prodotto, in modo da consentire, laddove opportuno, lo svolgimento di studi nella popolazione pediatrica prima della presentazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio. La presentazione del piano d'indagine pediatrica fin dalle prime fasi dello sviluppo garantisce l'avvio tempestivo del dialogo tra il richiedente e il comitato pediatrico. In considerazione del fatto che lo sviluppo di medicinali è un processo dinamico dipendente dai risultati degli studi in corso, l'articolo 22 del regolamento pediatrico prevede la possibilità di modificare un piano approvato, se necessario ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ L'articolo 22 del regolamento pediatrico recita: «Se il richiedente, successivamente all'approvazione del piano d'indagine pediatrica, incontra difficoltà di attuazione tali da rendere il piano non eseguibile o non più appropriato, questi può proporre modificazioni o presentare al comitato pediatrico una richiesta di differimento o deroga dettagliatamente motivata. [...]».

La presentazione di una domanda di modifica del piano d'indagine pediatrica, di differimento o di deroga risulterà particolarmente importante nel caso in cui le nuove informazioni siano atte a sortire un impatto sulla natura o sul calendario di una delle misure chiave esplicitamente messe in evidenza nella decisione dell'EMA relativa al piano d'indagine pediatrica.

Nel caso di domanda di modifica di un piano d'indagine pediatrica, il contenuto della domanda deve rispettare la stessa struttura seguita per una domanda iniziale di approvazione di un piano d'indagine pediatrica; si dovranno compilare unicamente le sezioni interessate dalla modifica. La domanda dovrà contenere un riferimento alla decisione precedente relativa al piano d'indagine pediatrica.

3. SEZIONE 2: SVOLGIMENTO DELLA VERIFICA DELLA CONFORMITÀ

Gli obblighi di cui agli articoli 7 e 8 del regolamento pediatrico, così come le domande d'autorizzazione all'immissione sul mercato in previsione di un impiego pediatrico (di cui all'articolo 30 del regolamento pediatrico) sono oggetto di verifiche della conformità da parte delle autorità competenti. Tali verifiche della conformità sono descritte agli articoli 23 e 24 del regolamento pediatrico. L'articolo 23 disciplina il calendario delle verifiche della conformità e prevede la possibilità di richiedere un parere del comitato pediatrico, chiarendo quando e da chi possa essere richiesto detto parere. A norma dell'articolo 23, paragrafo 3, secondo comma, gli Stati membri tengono conto di tale parere. L'articolo 23 non contiene disposizioni relative a un riesame del parere del comitato pediatrico riguardo alla conformità.

Una norma di conformità è verificata da parte delle autorità competenti in due fasi:

- la prima fase, ai sensi dell'articolo 23, prevede la verifica della conformità in occasione della convalida delle domande presentate ai sensi degli articoli 7 e 8 del regolamento pediatrico. In caso di non conformità di tali domande la domanda non viene convalidata,
- la seconda fase, ai sensi dell'articolo 24, prevede che l'accertamento di non conformità durante la valutazione scientifica di una domanda di autorizzazione valida comporta la mancata inclusione nell'autorizzazione all'immissione in commercio della dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3, e che il prodotto non può beneficiare dei premi e degli incentivi di cui agli articoli 36, 37 e 38 del regolamento pediatrico.

La determinazione della conformità in base alle due fasi descritte qui sopra prevede di verificare:

- se i documenti presentati conformemente all'articolo 7, paragrafo 1, del regolamento pediatrico contemplano tutte le sottopopolazioni pediatriche,
- per le domande rientranti nel campo d'applicazione dell'articolo 8 del regolamento pediatrico, se i documenti presentati conformemente all'articolo 7, paragrafo 1, contemplano le indicazioni, le forme farmaceutiche e le nuove modalità di somministrazione, e
- per i medicinali oggetto di un piano d'indagine pediatrica approvato, se tutte le misure previste nel piano (studi, prove e calendario) al fine di valutare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale nella totalità dei sottogruppi della popo-

lazione pediatrica interessata, compresa qualsiasi misura volta ad adattare la formulazione del medicinale in modo da rendere il suo impiego più accettabile, facile, sicuro o efficace per le diverse sottopopolazioni pediatriche, sono state attuate conformemente alla decisione relativa al piano d'indagine pediatrica.

Quando si rende necessaria l'interruzione dello sviluppo pediatrico, ad esempio per ragioni di sicurezza, si dovrà richiedere una modifica del piano d'indagine pediatrica o una deroga. Qualsiasi modifica del piano d'indagine pediatrica dovrà essere realizzata prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato.

Qualora al momento della valutazione dei dati generati sulla base di un piano d'indagine pediatrica approvato risulti che gli studi non sono stati effettuati in ottemperanza al piano d'indagine pediatrica approvato, la conformità non verrà confermata e la dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3, del regolamento pediatrico non verrà inclusa nell'autorizzazione all'immissione sul mercato.

La conformità potrà essere valutata solo se verranno fornite le relazioni di studio complete. Per consentire alle autorità competenti e, se del caso, al comitato pediatrico, di giungere più facilmente a una decisione riguardo alla conformità, il candidato sarà invitato a presentare una relazione di conformità al momento della presentazione della domanda. Se il richiedente solleciterà il parere del comitato pediatrico per un'autorizzazione all'immissione sul mercato o per una modifica ai sensi dell'articolo 23, paragrafo 2, lettera a), una copia di tale parere dovrà essere allegata alla domanda, come previsto dall'articolo 23, paragrafo 2, ultimo comma.

Per i medicinali che rientrano nel campo d'applicazione degli articoli 7 e 8, la relazione sulla conformità dovrà indicare in forma di tabella in che modo ciascuna sottopopolazione pediatrica sia contemplata dai documenti di cui all'articolo 7, paragrafo 1, del regolamento pediatrico. Per quanto riguarda le domande che rientrano nel campo d'applicazione dell'articolo 8, le medesime informazioni devono essere fornite per ciascuna indicazione, forma farmaceutica e modalità di somministrazione esistente o nuova. Inoltre dovrà essere inclusa una tabella distinta che riepiloghi la decisione sul piano d'indagine pediatrica e l'opinione del richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio o di modificazione riguardo alla conformità con gli elementi chiave. Inoltre, se la relazione sulla conformità è presentata insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato, dovrà contenere, per ciascun elemento chiave del piano d'indagine pediatrica, un rinvio alla relativa posizione nel modulo pertinente della domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato. Nel caso di modifiche apportate al piano d'indagine pediatrica, la tabella dovrà essere basata sulla più recente decisione dell'agenzia.

È importante sottolineare che:

- l'autorità o agenzia competente in materia procede a una verifica dettagliata di ciascun elemento chiave della decisione dell'EMA relativa al piano d'indagine pediatrica rispetto agli elementi effettivamente presentati,
- giacché la decisione relativa al piano d'indagine pediatrica includerà gli elementi essenziali minimi per ciascuna misura, il richiedente dell'autorizzazione all'immissione sul mercato o della modificazione dovrà conformarsi a ciascuno di tali punti,

- qualora la decisione dell'EMA relativa al piano d'indagine pediatrica comprendesse misure contenenti espressioni ipotetiche («potrebbe», «quali ad esempio», ecc.) la conformità potrà essere confermata anche se le misure in questione non venissero rispettate come suggerito,
- nel caso di un parere del comitato pediatrico sulla conformità espresso ai sensi dell'articolo 23 del regolamento pediatrico, le ragioni alla base dell'accettazione o del rifiuto della conformità dovranno essere chiaramente enunciate nel parere.

Qualora un piano d'indagine pediatrica non contenga studi portati a termine prima dell'entrata in vigore del regolamento (CE) n. 1901/2006, la dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3, del regolamento pediatrico sarà la seguente: «Lo sviluppo di questo prodotto è conforme a tutte le misure del piano d'indagine pediatrica approvato [numero di riferimento]. Ai fini dell'applicazione dell'articolo 45, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 1901/2006, tutti gli studi di cui al piano d'indagine pediatrica approvato [numero di riferimento] sono stati portati a termine dopo l'entrata in vigore di tale regolamento».

Qualora un piano di indagine pediatrica contenga studi completati prima dell'entrata in vigore del regolamento (CE) n. 1901/2006, la dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3, del regolamento pediatrico sarà la seguente: «Lo sviluppo di questo prodotto è conforme a tutte le misure del piano d'indagine pediatrica approvato [numero di riferimento]. Ai fini dell'applicazione dell'articolo 45, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 1901/2006, determinati studi importanti di cui al piano d'indagine pediatrica approvato sono stati portati a termine dopo l'entrata in vigore di tale regolamento».

4. SEZIONE 3: CRITERI DI VALUTAZIONE RIGUARDO ALL'IMPORTANZA DEGLI STUDI INIZIATI PRIMA E PORTATI A TERMINE DOPO L'ENTRATA IN VIGORE DEL REGOLAMENTO PEDIATRICO

4.1. Contesto

Gli studi avviati prima dell'entrata in vigore del regolamento pediatrico ⁽¹⁾ tranno fungere da fondamento per la concessione dei premi e incentivi di cui agli articoli 36, 37 e 38 del regolamento pediatrico solo se portati a termine dopo l'entrata in vigore del regolamento stesso e se giudicati importanti (articolo 45, paragrafo 3, del regolamento pediatrico).

La dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3, del regolamento pediatrico indicherà se gli studi inclusi nel piano d'indagine pediatrica che sono stati iniziati prima e portati a termine dopo l'entrata in vigore del regolamento sono considerati importanti ai sensi dell'articolo 45, paragrafo 3, del regolamento pediatrico.

4.2. Criteri di valutazione

In generale, l'importanza degli studi dipende dall'interesse clinico dei dati generati per la popolazione pediatrica, piuttosto che dal numero di studi. In casi eccezionali, un set di studi non signifi-

cativi può essere considerato globalmente significativo se la somma dei risultati può fornire informazioni importanti e clinicamente interessanti.

Per essere intitolati alla concessione dei premi e incentivi di cui agli articoli 36, 37 e 38 gli studi importanti devono essere portati a termine dopo l'entrata in vigore del regolamento pediatrico. Uno studio sarà considerato portato a termine dopo lo svolgimento dell'ultima visita all'ultimo paziente, come previsto nella più recente versione del protocollo (presentata alle autorità competenti), a condizione che la visita si svolga dopo la data d'entrata in vigore del regolamento pediatrico. I prolungamenti aperti degli studi, consistenti nel mantenimento del trattamento nei confronti dei pazienti inclusi, non verranno considerati come studi proseguiti dopo l'entrata in vigore del regolamento, a meno che ciò non sia espressamente previsto dal protocollo presentato alle autorità competenti interessate.

L'agenzia o le autorità competenti valuteranno caso per caso l'importanza di ciascuno studio proposto in un piano d'indagine pediatrica. Qui di seguito si forniscono tuttavia degli esempi come orientamenti per la valutazione dell'importanza degli studi.

I seguenti tipi di studi verranno generalmente considerati importanti:

- 1) studi di efficacia comparata (controllo randomizzato/attivo o placebo);
- 2) studi volti a individuare i dosaggi;
- 3) studi prospettici sulla sicurezza clinica, se è ragionevole attendersi che i risultati apportino un significativo contributo all'impiego sicuro del medicinale nella popolazione pediatrica (compresi studi sulla crescita e sullo sviluppo);
- 4) studi miranti ad ottenere una nuova formulazione idonea all'età, se è ragionevole attendersi che tale formulazione sia clinicamente pertinente ai fini dell'uso sicuro ed efficace del medicinale nella popolazione pediatrica;
- 5) studi PK/PD (farmacocinetici/farmacodinamici): fondati studi clinici farmacocinetici/farmacodinamici, se è ragionevole attendersi che forniscano dati importanti in grado di scongiurare la necessità di ricorrere a uno studio di efficacia clinica, limitando così il numero di bambini da sottoporre a una prova su scala maggiore.

Per essere considerato importante, di norma uno studio deve contemplare tutte le sottopopolazioni pediatriche colpite dall'affezione laddove non siano disponibili dati sufficienti, a meno che non sia stata accordata una deroga. Tuttavia, secondo un'ottica basata su ciascun singolo caso, anche studi condotti su una sola sottopopolazione pediatrica possono essere considerati importanti, a condizione che siano sufficientemente ampi, o che apportino un contributo significativo al trattamento dei bambini, o che siano effettuati su una sottopopolazione considerata particolarmente difficile da studiare (ad esempio i neonati). Se sono già disponibili dati sufficienti per una o più sottopopolazioni pediatriche è opportuno evitare lo sdoppiamento degli studi; uno studio non strettamente necessario non verrà dunque considerato importante.

⁽¹⁾ Ovvero il 26 gennaio 2007.