

II

(Komunikazzjonijiet)

KOMUNIKAZZJONIJIET MINN ISTITUZZJONIJIET U KORPI TA' L-UNJONI EWROPEA

KUMMISSJONI

Komunikazzjoni tal-Kummissjoni — Linji ta' gwida dwar il-format u l-kontenut tal-applikazzjonijiet għall-approvazzjoni jew il-modifika ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika u talbiet għal derogi jew differimenti, u kif ukoll dwar kif issir il-verifika tal-konformità u dwar il-kriterji għall-valutazzjoni ta' studji sinifikanti

(2008/C 243/01)

1. INTRODUZZJONI

Ir-Regolament (KE) Nru 1901/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar prodotti mediċinali għall-użu pedjatriku u li jemenda r-Regolament (KEE) Nru 1768/92, id-Direttiva 2001/20/KE, id-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) Nru 726/2004⁽¹⁾ (minn hawn 'il quddiem "ir-regolament pedjatriku") dahal fis-sehh fis-26 ta' Jannar 2007. Ir-regolament pedjatriku għandu l-għan li jiffaċilita l-iżvilupp u l-aċċessibbiltà tal-prodotti mediċinali għall-użu fil-popolazzjoni pedjatrika, li jiżgura li prodotti mediċinali użati għat-trattament tal-popolazzjoni pedjatrika jkunu soġġetti għal riċerka ta' kwalità għolja u jkunu awtorizzati b'mod xieraq għall-użu fil-popolazzjoni pedjatrika, u li jtejjeb it-tagħrif disponibbli dwar l-użu tal-prodotti mediċinali fil-popolazzjonijiet pedjatriki varji. Dawn l-għanijiet għandhom jintlaħqu mingħajr ma jkun meħtieġ li l-popolazzjoni pedjatrika tkun soġġetta għal provi kliniċi bla bżonn u mingħajr dewmien tal-awtorizzazzjonijiet ta' prodotti mediċinali għal popolazzjonijiet ta' etajiet oħra.

Biex jintlaħqu dawn l-għanijiet, ir-regolament pedjatriku johloq għadd ta' rekwiżiti għall-industrija farmaċewtika għal meta jiġu żviluppati prodotti mediċinali u jipprema lill-industrija farmaċewtika għal konformità shiha mar-rekwiżiti waqt studji fuq it-tfal. Ir-regolament pedjatriku johloq tip gdid ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, l-Awtorizzazzjoni tat-Tqeghid fis-Suq għall-Użu Pedjatriku (PUMA — Pediatric Use Marketing Authorisation) bhala inċentiv għall-iżvilupp ta' mediċini għat-tfal li mhux protetti bi brevett. Ir-regolament pedjatriku johloq ukoll qafas biex jirregola l-implimentazzjoni tar-regolament pedjatriku inkluż il-kumitat pedjatriku fl-Aġenzija Ewropea tal-Mediċini (minn hawn 'il quddiem "l-Aġenzija").

Skont l-Artikolu 10 tar-regolament pedjatriku, dawn il-linji ta' gwida jipprovdu l-arrangamenti dettaljati għal-format u l-kontenut tal-applikazzjonijiet għall-approvazzjoni jew il-modifika ta'

pjan ta' investigazzjoni pedjatrika u talbiet għal derogi u differimenti. Il-linji ta' gwida jistipulaw ukoll l-arrangamenti għal kif issir il-verifika tal-konformità msemmija fl-Artikoli 23 u 28(3) tar-regolament pedjatriku⁽²⁾. Fl-ahharnett, skont l-Artikolu 45 (4) tar-regolament pedjatriku, il-linji ta' gwida jipprovdu l-kriterji għall-valutazzjoni tal-importanza ta' studji li nbdew qabel u tlestew wara d-dhul fis-sehh tar-regolament pedjatriku⁽³⁾.

Id-definizzjonijiet rilevanti għal dawn il-linji ta' gwida jingħataw fid-Direttiva 2001/83/KE, id-Direttiva 2001/20/KE, ir-Regolament (KE) Nru 141/2000 kif ukoll fir-regolament pedjatriku. Barra minn hekk, f'dawn il-linji ta' gwida jintużaw it-termini u d-definizzjonijiet li ġejjin:

- (a) **Kundizzjoni:** kwalunkwe devjazzjoni mill-istruttura jew il-funzjoni normali tal-ġisem, riflessa minn gabra karatteristika ta' sinjali u sintomi (tipikament marda distinta rikonoxxuta jew sindromu).
- (b) **Indikazzjoni ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika:** l-indikazzjoni(jiet) proposta/proposti fil-popolazzjoni pedjatrika għall-iskop ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, u fil-waqt tas-sottomissjoni ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika. Għandha tispeċifika jekk il-prodott mediċinali huwiex mahsub għad-djanjosi, il-prevenzjoni jew it-trattament ta' kundizzjoni.

⁽²⁾ L-Artikolu 10 tar-Regolament pedjatriku jgħid: "B'konsultazzjoni mal-Istati Membri, l-Aġenzija u l-partijiet l-oħra interessati, il-Kummissjoni għandha tfassal l-arrangamenti dettaljati dwar il-format u l-kontenut li l-applikazzjonijiet għall-approvazzjoni jew emenda ta' pjan fl-ordni ta' investigazzjoni u talbiet għal derogi jew differimenti għandhom isegwu sabiex ikunu meqjusa validi u dwar l-operat tal-verifika tal-konformità msemmi fl-Artikoli 23 u 28(3)."

⁽³⁾ L-Artikolu 45 tar-regolament pedjatriku jgħid: "B'konsultazzjoni mal-Aġenzija, il-Kummissjoni għandha tiddefinixxi l-linji gwida biex jiġu stabbiliti kriterji ta' evalwazzjoni dwar ir-relevanza tal-istudji li jkunu saru, kif jitlob il-paragrafu 3."

⁽¹⁾ ĠUL 378, 27.12.2006, p. 1.

- (c) **Indikazzjoni Terapewtika Proposta:** l-indikazzjoni terapewtika fl-adulti u/jew fil-popolazzjonijiet pedjatriki kif inhu propost fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika u fil-waqt tas-sottomissjoni ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.
- (d) **Indikazzjoni Terapewtika Mogħtija:** l-indikazzjoni terapewtika fl-adulti u/jew il-popolazzjonijiet pedjatriki li tkun inkluża fl-awtorizzazzjoni tad-dejta dwar il-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja li nġhatat mal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.
- (e) **Mizuri:** kif użata fl-Artikolu 15(2) tar-regolament pedjatriku tinkludi studji, provi, dejta u żvilupp farmaċewtiku proposti biex jiġġeneraw informazzjoni xjentifika ġdida bil-għan li tiġi ġġenerata d-dejta meħtieġa li tiddetermina l-kundizzjonijiet li fihom prodott mediċinali jista' jkun awtorizzat għat-trattament tal-popolazzjoni pedjatrika inkluż l-iżvilupp ta' formolazzjoni adatta għall-età fis-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika milquta mill-kundizzjoni, kif speċifikat fi pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.

2. TAQSIMA 1: FORMAT U KONTENUT TA' APPLIKAZZJONIJET GĦAL APPROVAZZJONI JEW MODIFIKA TA' PJAN TA' INVESTIGAZZJONI PEDJATRIKA U TALBIET GĦAL DEROGI U DIFFERIMENTI

2.1. Prinċipji ġenerali u format

Huwa rikonoxxut li l-ammont ta' informazzjoni disponibbli relevanti għal applikazzjonijiet għall-approvazzjoni jew il-modifika ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika u talbiet għal derogi u differimenti se jkun differenti hafna skont jekk prodott mediċinali huwiex fl-ewwel żviluppi kliniċi tiegħu jew inkella diġà għandu awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u qed jiġi investigat għal uzi godda jew estensjoni tal-użu. Billi għandu jintuża l-istess format għall-applikazzjonijiet għal pjanijiet ta' investigazzjoni pedjatrika, ta' deroga u ta' differiment ikun liema jkun l-istadju ta' żvilupp tal-prodott, mhux dejjem ikun possibbli li tingħata informazzjoni komprensiva f'uhud mit-taqsimiet tal-applikazzjoni. F'din is-sitwazzjoni, in-nuqqas ta' dejta jew informazzjoni għandu jiġi indikat fit-taqsimi rilevanti. Madankollu, meta tkun disponibbli, l-informazzjoni kollha relevanti għall-valutazzjoni tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, kif ukoll għal talbiet għal derogi jew differimenti, għandha tiġi inkluża fl-applikazzjoni kemm jekk tkun pożittiva għall-prodott u kemm jekk ma tkunx. Din tinkludi d-dettalji ta' kwalunkwe test jew prova klinika farmakotossikoloġika mhux komplut(a) jew abbandunat(a) li jkunu marbuta mal-prodott mediċinali, u/jew provi kompletati li jikkoncernaw indikazzjonijiet mhux koperti mill-applikazzjoni.

Għandu jintuża l-istess format tal-applikazzjoni fir-rikjesta għal approvazzjoni kemm ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, kif ukoll ta' deroga, differiment jew tahlita tagħhom. Hemm partijiet differenti fl-applikazzjoni biex ikopru t-tipi differenti ta' rikjesta, kif ġej:

- Parti A: Informazzjoni Amministrattiva u dwar il-Prodott
- Parti B: Żvilupp ġenerali tal-prodott mediċinali inkluża informazzjoni dwar il-kundizzjonijiet
- Parti C: Applikazzjonijiet għal derogi speċifiċi tal-prodott
- Parti D: Pjan ta' investigazzjoni pedjatrika

- Parti E: Applikazzjonijiet għal differimenti
- Parti F: Annessi

Billi jintuża l-istess format tal-applikazzjoni, xi taqsimiet tal-applikazzjoni ma jkunux applikabbli għal tipi speċifiċi ta' applikazzjoni.

Applikazzjoni wahda individwali għandha tkopri s-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika kif rikjest mill-Artikolu 7(2) tar-regolament pedjatriku jew b'deroga jew bi pjan ta' investigazzjoni pedjatrika (b'differiment jew mingħajru). L-applikazzjonijiet għal prodotti li jaqgħu fl-ambitu tal-Artikolu 8 tar-regolament pedjatriku għandhom ikopru l-indikazzjonijiet, il-forom farmaċewtiċi u l-modi ta' amministrazzjoni eżistenti u dawk godda. F'dan il-każ, pjan komprensiv wieħed ta' investigazzjoni pedjatrika għandu jiġi inkluż fl-applikazzjoni. Bl-istess mod, meta jkun maħsub li jiġi żviluppi bosta indikazzjonijiet f'daqqa, pjan komprensiv wieħed ta' investigazzjoni pedjatrika għandu jiġi inkluż fl-applikazzjoni.

Il-popolazzjoni pedjatrika hija definita fl-Artikolu 2 tar-regolament pedjatriku bhala "dik il-parti tal-popolazzjoni bejn it-twelid u t-18-il sena". Din għandha tinftiehem li ma tinkludix dawk li għandhom 18-il sena. Il-popolazzjoni pedjatrika tinkludi bosta sottogruppi definiti, pereżempju, flinji ta' gwida internazzjonali⁽¹⁾: it-trabi tat-twelid prematuri u mhux minn 0 sa 27 jum, trabi minn xahar sa 23 xahar, tifel/tifla minn sentejn sa 11-il sena u adoloxxenti minn 12 sa 18-il sena. Madankollu, jistgħu jintużaw sottogruppi differenti meta jitqies li jkun aktar xieraq iżda l-għażla tas-sottogruppi għandha tiġi spjegata u ġustifikata.

Waqt l-abbozzar ta' pjanijiet ta' investigazzjoni pedjatrika għal awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għal uzu pedjatriku, dawk li jkunu qed ihejju l-abbozz għandhom jiġu mhegga jqisu jekk hemmx hteġa terapewtika għall-prodott mediċinali f'kull sottogrupp pedjatriku.

Biex tiġi ffaċilitata l-preżentazzjoni Prattika tal-applikazzjonijiet, l-Aġenzija Ewropea tal-Mediċini (EMA) poggiet formoli fuq l-internet li jsegwu l-istruttura ta' dawn il-linji ta' gwida (disponibbli fil-websajt: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. PARTI A: Informazzjoni amministrattiva u dwar il-prodott

Huwa rikonoxxut li fi stadju bikri tal-iżvilupp tal-prodott jista' ma jkunx possibbli li jingħataw tveġibiet komprensivi lit-taqsimiet kollha tal-Parti A tal-applikazzjoni. Madankollu, it-taqsimiet kollha tal-Parti A għandhom jimtlew u meta l-informazzjoni ma tkunx disponibbli, dan għandu jissemma.

2.2.1. A1: Isem jew isem korporattiv u indirizz tal-applikant u l-persuna ta' kuntatt

Għandhom jingħataw l-isem u l-indirizz tal-applikant għall-Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika, Deroga jew Differiment. L-applikant jista' jkun kwalunkwe persuna ġuridika jew fiżika jew kumpanija stabbilita fiz-Żona Ekonomika Ewropea. Għandu jingħata l-isem tal-persuna awtorizzata li tikkomunika mal-Aġenzija fisem l-applikant matul il-proċedura, u wara li tittiehed id-Deċizjoni tal-Aġenzija, jekk tkun differenti.

⁽¹⁾ Linji ta' gwida ICH E1 1 disponibbli fil-websajt: www.ich.org

Fid-dawl tal-fatt lid-deċiżjonijiet tal-Aġenzija jiġu ppubblikati, l-applikant huwa mhegġeg ġipprovidi punt ta' kuntatt (telefown/fax/email) għal mistoqsijiet minn partijiet interessati li l-Aġenzija mbagħad tippubblika mad-deċiżjonijiet.

Għandu jiġi ddikjarat jekk l-applikant jikkwalifikax jew le skont ir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 2049/2005 ⁽¹⁾ bħal impriza mikro, żghira jew medja.

2.2.2. A2: L-isem tas-sustanza attiva

Is-sustanza attiva għandha tisemma bid-Denominazzjoni Internazzjonali Komuni rakkomandata (*International Non-proprietary Name* — INN), flimkien mal-forma salina jew idrata tagħha, jekk rilevanti. Jekk l-INN "rakkomandat" ma jkunx għadu disponibbli, għandu jingħata l-INN "propost". Jekk ma jeżistix INN, għandu jintuza l-isem tal-Farmakopea Ewropea jew, jekk is-sustanza ma tkunx fil-farmakopea Ewropea, għandha tintuza d-denominazzjoni komuni. Fin-nuqqas ta' denominazzjoni komuni, għandha tingħata d-deżinjazzjoni xjentika eżatta. Sustanzi li ma għandhomx deżinjazzjoni xjentifika eżatta għandhom jiġu deskritti b'dikjarazzjoni ta' kif u minn xiex kienu ppreparati, flimkien mad-dettalji rilevanti l-oħra kollha, meta jkun il-każ. Ma jistax jintuza kodiċi tal-kumpanija jew tal-laboratorju bħala l-uniku identifikatur tas-sustanza attiva.

Meta wiehed iqis iż-żmien għas-sottomissjoni tal-applikazzjonijiet, jistgħu jingħataw l-ismijiet preliminari biss tas-sustanza attiva. F'din is-sitwazzjoni u fil-każ li l-applikazzjoni terġa' tintbagħat (eż. għal modifika ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika) huwa ssuġġerit li jitnizzlu l-ismijiet differenti suċċessivi fid-dokument.

2.2.3. A3: Tip ta' prodott

Għandu jiġi speċifikat it-tip ta' prodott li għalih saret l-applikazzjoni (eż. entità kimika, prodott bijoloġiku, vaċċin, prodott tat-terapija tal-ġeni, prodott mediċinali tat-terapija taċ-ċelluli somatiċi, eċċ.). Barra minn hekk, kull fejn possibbli, għandhom jiġu speċifikati l-mira farmakoloġika u l-mekkaniżmu tal-azzjoni. Meta jkunu ngħataw il-grupp farmakoterapewtiku u l-kodiċi Anatomiku Terapewtiku Kimiku (ATC — *Anatomic Therapeutic Chemical*), dawn għandhom jiġu inkluzi. Għal prodotti li għadhom mhux awtorizzati fil-Komunità jew, għal prodotti awtorizzati meta tkun giet proposta indikazzjoni ġdida għall-iżvilupp, għandhom jiġu ddikjarati l-kundizzjoni(jiet), kemm fl-adulti kif ukoll fit-tfal, li l-prodott mediċinali jkun mahsub jiddjanjostika, jipprevjeni jew jikkura, kif previst fil-waqt tas-sottomissjoni. Dan għandu jsir skont sistema ta' klassifikazzjoni miftiehma, bħall-Klassifikazzjoni Internazzjonali tal-Mard tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħha (ICD-10).

2.2.4. A4: Dettalji tal-prodott mediċinali

L-informazzjoni preċiża li għandha tingħata tiddependi minn jekk l-applikazzjoni hijiex marbuta ma':

- (1) l-Artikolu 7 tar-regolament pedjatriku, prodott mediċinali li għadu mhux awtorizzat fil-Komunità (ŻEE);

⁽¹⁾ ĠUL 329, 16.12.2005, p. 4.

- (2) l-Artikolu 8 tar-regolament pedjatriku, prodott mediċinali awtorizzat fil-Komunità (ŻEE) u kopert minn ċertifikat jew brevett ta' protezzjoni supplimentari li jikkwalifika għall-ghoti ta-ċertifikat ta' protezzjoni supplimentari; jew
- (3) l-Artikolu 30 tar-regolament pedjatriku, prodott li qed jiġi żviluppat għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal użu pedjatriku.

Għal prodotti mediċinali li jaqgħu fl-ambitu tal-Artikoli 7 jew 8 tar-regolament pedjatriku, għandha tingħata informazzjoni dwar il-formolazzjonijiet differenti kollha li qed jiġu żviluppati, irrispettivament mill-użu sussegwenti tagħhom fil-popolazzjoni pedjatrika. Barra minn hekk, għal applikazzjonijiet marbuta ma' prodottii li jaqgħu fl-ambitu tal-Artikolu 8, fit-Taqsima A6 għandha tingħata informazzjoni dwar il-qawwa(qawwiet), il-forma(forom) farmaċewtika(farmaċewtiċi) u l-mod/i ta' amministrazzjoni awtorizzati. Għal prodotti li qed jiġu żviluppati għal awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal użu pedjatriku, għandha tingħata informazzjoni dwar il-qawwa(qawwiet), il-forma(forom) farmaċewtika(farmaċewtiċi) u l-mod/i ta' amministrazzjoni proposti.

2.2.5. A5: Informazzjoni regolatorja dwar provi kliniċi marbuta mal-kundizzjoni u l-iżvilupp fil-popolazzjoni pedjatrika

Fdin it-taqsimha għandha tingħata informazzjoni regolatorja f'għamla tabulari dwar provi kliniċi marbuta mal-kundizzjoni u l-iżvilupp fil-popolazzjoni pedjatrika. Għal provi kliniċi mwettqa barra ż-ŻEE, jekk joghġbok ipprovidi tabella ta' provi kliniċi rilevanti għall-kundizzjoni fit-tfal, u fl-adulti jekk rilevanti għall-iżvilupp fil-popolazzjoni pedjatrika. Għal provi kliniċi mwettqa barra ż-ŻEE, jekk joghġbok ipprovidi tabella ta' provi kliniċi mwettqa fuq it-tfal biss u rilevanti għall-kundizzjoni.

L-informazzjoni pprovduta, kemm jekk marbuta ma' studji mwettqa fiż-ŻEE jew barra miż-ŻEE għandha tinkludi dikjarazzjoni dwar jekk kull prova klinika saritx skont il-Prassi Klinika Tajba.

2.2.6. A6: Status ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali

Għandha tingħata informazzjoni f'format tabulari dwar l-istatus ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodott mediċinali.

Għal prodotti mediċinali li għadhom mhux awtorizzati u li sussegwentement jaqgħu fl-ambitu tar-rekwiżiti tal-Artikolu 7 tar-regolament pedjatriku, għandu jingħata l-istatus tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq barra miż-ŻEE.

Għal prodotti mediċinali fis-suq u li huma koperti minn ċertifikat supplimentari ta' protezzjoni jew brevett li jikkwalifikahom għall-ghoti ta' ċertifikat supplimentari ta' protezzjoni, li sussegwentement jaqgħu fl-ambitu tar-rekwiżiti tal-Artikolu 8 tar-regolament pedjatriku, għandu jingħata l-istatus tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fiż-ŻEE u, fir-rigward tal-istatus tal-awtorizzazzjoni barra miż-ŻEE, għandha tiġi inkluzja biss l-informazzjoni dwar l-awtorizzazzjonijiet għat-tfal.

Għal prodotti li qed jiġu żviluppati għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal użu pedjatriku, għandha tingħata informazzjoni dwar prodotti mediċinali awtorizzati fiż-ŻEE li jkun fihom l-istess sustanza attiva.

Għandhom jingħataw dettalji ta' kull azzjoni regolatorja għar-restrizzjoni minhabba raġunijiet ta' sikurezza, l-użu tal-prodott mediċinali barra ż-ŻEE. Dawn għandhom jinkludu kull irtirar tal-prodott mis-suq, restrizzjoni tal-indikazzjoni jew kontra-indikazzjoni għall-prodott mediċinali.

2.2.7. A7: Pariri minn kull awtorità regolatorja rilevanti għall-iżvilupp tal-popolazzjoni pedjatrika

Il-kumitat pedjatriku għandu jiġi pprovdut b'kull deċiżjoni, opinjoni u parir (inkluż pariri xjentifiċi) mogħtija mill-awtoritajiet kompetenti, inklużi dawk ta' pajjiżi terzi, dwar l-iżvilupp pedjatriku tal-prodott mediċinali. Dan għandu jinkludi kull rikjesta bil-miktub għal kwistjonijiet ta' informazzjoni pedjatrika minn korp regolatorju. Kopja ta' kull dokument rilevanti għandha tiġi inkluża fil-Parti A.10 tal-applikazzjoni.

2.2.8. A8: Status ta' prodott mediċinali orfni fiż-ŻEE

Għandu jkun ċar jekk il-prodott mediċinali giex iddeżinjat prodott mediċinali orfni mid-deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea. Għal prodotti ddeżinjati orfni, għandu jingħata n-numru fir-Registru Komunitarju tal-Prodotti Mediċinali Orfni. Jekk qed tintalab id-deżinjazzjoni ta' orfni, dan għandu jkun indikat u għal applikazzjonijiet pendenti għandu jingħata n-numru EMEA tal-proċedura ta' deżinjazzjoni ta' prodott mediċinali orfni.

2.2.9. A9: Applikazzjoni pjanata għall-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq/estensjonijiet tal-linja ta' prodotti/varjazzjoni

Id-data tas-sottomissjoni pjanata għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew applikazzjoni ta' varjazzjoni, skont il-każ, għandha tingħata flimkien ma' indikazzjoni dwar liema rotta l-applikazzjoni mistennija tiegħu — ċentralizzata jew rikonossiment reċiproku/deċentralizzata. Għal prodotti mediċinali li għadhom mhux awtorizzati u li sussegwentement se jaqgħu fl-ambitu tal-Artikolu 7 tar-regolament pedjatriku, għandha tingħata d-data tat-tlestija tal-istudji farmakokinetiċi fl-adulti.

2.2.10. A10: Dokumentazzjoni fl-annessi skont il-każ

Jekk ikunu disponibbli, id-dokumenti li għejjin għandhom jiġu annessi f'din it-taqsimha:

- ittra ta' awtorizzazzjoni għall-persuna li tkun awtorizzata tikkomunika fisem l-Applikant,
- kopja ta' kwalunkwe Parir Xjentifiku mogħti mill-Kumitat EMEA dwar il-Prodotti Mediċinali tal-Bniedem (CHMP — *Committee on Human Medicinal Products*),
- kopja ta' kwalunkwe Parir Xjentifiku mogħti mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti taż-ŻEE,
- kopja tar-rikjesta bil-miktub tal-Amministrazzjoni tal-Ikel u l-Mediċini tal-Istati Uniti (FDA — *Food and Drug Administra-*

tion) u/jew ta' kull parir/opinjoni/deċiżjoni marbuta mal-informazzjoni pedjatrika mogħtija minn aġenzija regolatorja barra miż-ŻEE,

- kopja ta' kull Deċiżjoni tal-Kummissjoni dwar Deżinjazzjoni ta' Prodott Mediċinali Orfni,
- kopja ta' kull deċiżjoni EMEA preċedenti dwar Pjanijiet ta' Investigazzjoni Pedjatrika jew opinjoni negattiva tal-kumitat pedjatriku dwar dawn il-pjanijiet,
- kopja ta' Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rappreżentattiv li ngħata dan l-aħħar fiż-ŻEE.

2.2.11. A11: Tabella ta' traduzzjonijiet tad-Deċiżjoni EMEA

Jekk id-Deċiżjoni EMEA tintalab f'lingwa uffiċjali tal-UE li mhux l-Ingliż, l-isem tas-sustanza attiva, il-kundizzjoni, il-forma farmaceutika u l-mod tal-amministrazzjoni għandhom jingħataw f'dik il-lingwa.

2.3. Parti B: Żvilupp ġenerali tal-prodott mediċinali inkluża informazzjoni dwar il-kundizzjonijiet

Għal prodotti mediċinali li qed jiġu żviluppati għal applikazzjonijiet li se jaqgħu taht ir-rekwiziti tal-Artikoli 7 u 8 tar-regolament pedjatriku, il-Parti B għandha telenka għal kull indikazzjoni u kull sottogrupp tal-popolazzjoni pedjatrika, kif se jiġu sodisfatti r-rekwiziti tal-Artikoli 7 u 8. Din il-parti għandha tinkludi wkoll dettalji dwar il-mard/il-kundizzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika inkluż is-similarità tagħhom fil-popolazzjoni adulta u dik pedjatrika u fis-sottogruppi pedjatriċi differenti, il-prevalenza, l-inċidenza, id-djanjosi u l-metodi ta' trattament u t-trattamenti alternattivi.

Meta l-prodott mediċinali jiġi żvilupp għall-użu fit-tfal biss xi informazzjoni mitluba fil-Parti B tista' ma tkunx disponibbli u dan għandu jkun indikat b'mod ċar.

2.3.1. B.1: Diskussjonijiet dwar is-similaritajiet u d-differenzi fil-marda/il-kundizzjoni bejn il-popolazzjonijiet

Għal kull marda jew kundizzjoni li diġà hija s-suġġett ta' indikazzjoni awtorizzata, kif ukoll għal kull marda jew kundizzjoni li hija s-suġġett ta' żvilupp ġdid (jiġifieri għal prodotti mediċinali godda jew indikazzjonijiet godda għal prodotti mediċinali awtorizzati), l-applikazzjoni għandha tgħid jekk isehhux fil-popolazzjoni pedjatrika. Għandha tingħata deskrizzjoni tal-mard jew il-kundizzjonijiet, bil-hsieb li jiġu diskussi d-differenzi jew is-similaritajiet potenzjali:

- bejn il-popolazzjoni adulta u dik pedjatrika,
- bejn is-sottogruppi pedjatriċi differenti.

Għandha ssir enfasi fuq il-gravità tal-marda, l-etjoloġija, l-epidemjoloġija, il-manifestazzjonijiet kliniċi u l-pronjosi, u l-patofizjoloġija fis-sottogruppi pedjatriċi. Dan jista' jkun ibbażat fuq referenzi pubblikati jew kotba akkademiċi.

Għandha tingħata informazzjoni dwar l-iżgħar età minn meta tibda l-marda/il-kundizzjoni jew il-firxa ta' etajiet ikkonċernati, u, jekk ikun possibbli, l-incidenta u/jew il-prevalenza fil-Komunità, speċjalment għal applikazzjoni għal deroga speċifika ta' prodott li tkopri sottogruppi pedjatriċi speċifiċi. Din l-informazzjoni tista' tkun ibbażata fuq referenzi ppubblikati jekk ikunu disponibbli.

Għandha tingħata deskrizzjoni qasira tal-proprjetajiet farmakoloġiċi u l-mekkanizmu tal-azzjoni. Kull differenza u similarità antiċipata tal-profil ta' sikurezza u effikaċja (magħruf jew mistenni) tal-prodott għandha tiġi deskritta b'iffukar fuq tqabbil:

— bejn il-popolazzjoni adulta u dik pedjatrika,

— bejn is-sottogruppi pedjatriċi differenti.

2.3.2. B.2: Metodi attwali ta' djanjosi, prevenzjoni jew trattament fil-popolazzjonijiet pedjatriċi

Għal kull marda jew kundizzjoni diġà awtorizzata, kif ukoll għal kull marda jew kundizzjoni li hija s-sugġett ta' żvilupp ġdid (jiġifieri għal prodotti mediċinali li għadha jew indikazzjonijiet li għadha prodotti mediċinali awtorizzati) għandhom jiġu identifikati d-djanjosi, il-prevenzjoni u l-interventi ta' trattament disponibbli fil-Komunità b'referenza għal-letteratura xjentifika u medika u informazzjoni rilevanti oħra. Din l-informazzjoni għandha tinkludi metodi mhux awtorizzati ta' trattament jekk jirrappreżentaw l-istandard għall-kura, pereżempju, jekk imsemmijin fl-inji ta' gwida rikonossuti fuq livell internazzjonali. Din għandha tiġi ppreżentata f'għamla tabulari.

Mit-trattamenti disponibbli li ġew identifikati, fil-każ tal-prodotti mediċinali awtorizzati, meta l-informazzjoni tkun aċċessibbli il-lista għandha tinkludi dawk awtorizzati mill-awtoritajiet nazzjonali f'mill-inqas Stat Membru wieħed u dawk awtorizzati fil-qafas tal-proċedura ċentralizzata skont ir-Regolament (KE) Nru 726/2004. Dan jista' jiġi ppreżentat f'tabella ta' sinthezi. Sabiex il-kumitat pedjatriku jkollu harsa ġenerali tad-djanjosi eżistenti, il-prevenzjoni jew it-trattament tal-kundizzjoni, kemm jista' jkun għandhom jiġu indikati metodi oħra ta' djanjosi, prevenzjoni jew trattament għall-marda jew il-kundizzjoni kkonċernata, bħal interventi kirurġiċi, metodi radjoloġiċi, dieta u mezzi fiżiċi użati fil-Komunità. F'dan il-kuntest, għal tagħmir mediku għandhom jingħataw l-isem(ijiet) ivvintat(i) u l-użu/użi approvati (i). Għal tagħmir mediku li jaqa' fl-ambitu tad-Direttiva 93/42/KEE, il-lista għandha tinkludi t-tagħmir kollu mqiegħed fis-suq skont din id-Direttiva, u fil-każ ta' tagħmir attiv li jiddaħhal fil-ġisem u li jaqa' fl-ambitu tad-Direttiva 90/385/KEE, dawk imqiegħda fis-suq jew fis-servizz skont din id-Direttiva.

Jekk metodi għad-djanjosi, prevenzjoni jew trattament tal-kundizzjoni kkonċernata jkun għad inklużi fl-inventorju tal-htigijiet terapewtiċi stabbiliti skont l-Artikolu 43 tar-regolament pedjatriku, din l-informazzjoni għandha tiġi sottolinjata.

2.3.3. B.3: Benefiċċju terapewtiċu kbir u/jew l-issodisfar ta' bżonn terapewtiċu

Fuq il-bażi tal-Artikoli 6(2) ⁽¹⁾, 11(1)(c) ⁽²⁾ u 17(1) ⁽³⁾ tar-regolament pedjatriku, jekk l-użu tal-prodott mediċinali, jew permezz tal-użu ta' prodott awtorizzat jew permezz tat-twerttiq ta' provi kliniċi fuq it-tfal, hux mistenni jkun ta' benefiċċju terapewtiċu kbir għat-tfal u/jew jissodisfax bżonn terapewtiċu fit-tfal, jiġi evalwat mill-kumitat pedjatriku u din il-valutazzjoni tkun essenzjali biex jiġi determinat jekk pjan ta' investigazzjoni pedjatrika jingħatax opinjoni pożittiva jew jekk jingħatax deroga.

Biex il-kumitat pedjatriku jkun jista' jagħmel il-valutazzjoni tiegħu, l-applikant għandu jinkludi tqabbil tal-prodott mediċinali li jkun is-sugġett tal-applikazzjoni, mal-metodi attwali tad-djanjosi, prevenzjoni jew trattament tal-mard/kundizzjonijiet li jkun s-sugġett tal-indikazzjonijiet maħsuba fit-tfal, imsemmija fit-Taqsim B.2.

Huwa u jkis il-benefiċċju terapewtiċu sinifikanti, il-kumitat pedjatriku jkis in-natura tal-kundizzjoni li għandha tiġi ttrattata (djanjostikata jew prevenuta) u d-dejta disponibbli dwar il-prodott mediċinali kkonċernat.

Fuq din il-bażi, il-benefiċċju terapewtiċu kbir jista' jkun ibbażat fuq waħda jew iktar minn dawn li ġejjin:

- (a) stennija raġonevoli għas-sikurezza u l-effikaċja ta' medicina fis-suq jew ġdida biex tikkura kundizzjoni pedjatrika fejn ma hemm l-ebda prodott mediċinali fis-suq;
- (b) titjib mistenni fl-effikaċja f'popolazzjoni pedjatrika meta mqabbel mal-istandard attwali tal-kura għat-trattament, id-djanjosi jew il-prevenzjoni tal-kundizzjoni kkonċernata;
- (c) titjib mistenni fis-sikurezza f'rabta ma reazzjonijiet hżiena jew żbalji potenzjali fil-medikazzjoni ta' popolazzjoni pedjatrika meta mqabbel mal-istandard attwali tal-kura għat-trattament, id-djanjosi jew il-prevenzjoni tal-kundizzjoni kkonċernata;
- (d) skema mtejba ta' dożagġ jew metodu ta' ammistrazzjoni (numru ta' dozi kuljum, teħid orali jew minn ġol-vini, tul iqsar tat-trattament) li twassal għal iktar sikurezza, effikaċja jew konformità;
- (e) disponibbiltà ta' formolazzjoni ġdida li tkun klinikament rilevanti u tajba għall-età;

⁽¹⁾ L-Artikolu 6(2) tar-regolament pedjatriku jipprovdi li "Fit-twerttiq tal-kompetiti tiegħu, il-Kumitat Pedjatriku għandu jikkunsidra jekk kwalunkwe studji proposti jistgħux ikunu mistennija li jkun ta' benefiċċju terapewtiċu sinifikanti u/jew li jissodisfax tiegħa terapewtika tal-popolazzjoni pedjatrika."

⁽²⁾ L-Artikolu 11(1)(b) jagħti r-raġunijiet għall-ghoti ta' deroga "li l-prodott mediċinali speċifiku ma jirrappreżentax benefiċċju terapewtiċu sinifikanti iktar minn kuri li diġà jeżistu għal pazjenti pedjatriċi".

⁽³⁾ L-Artikolu 17(1) jipprovdi li tista' tingħata opinjoni dwar pjan ta' investigazzjoni pedjatrika "... dwar jekk il-benefiċċji terapewtiċi mistennija jiġġustifikawx jew le l-istudji proposti."

- (f) disponibbiltà ta' għarfien terapewtiku ġdid u klinikament rilevanti għall-użu tal-prodott mediċinali fil-popolazzjoni pedjatrika li twassal għal iktar effikaċja jew sikurezza tal-prodott mediċinali fil-popolazzjoni pedjatrika;
- (g) mekkaniżmu differenti ta' azzjoni b'vantaġġ potenzjali għall-popolazzjoni(jiet) pedjatrika/pedjatriċi f'termini ta' iktar effikaċja jew sikurezza;
- (h) it-trattamenti eżistenti mhumiex sodisfaċenti u jinhtiegu metodi alternattivi b'bilanċ ahjar tar-riskji u l-benefiċċji mistennija;
- (i) titjib mistenni fil-kwalità tal-hajja tat-tfal.

Billi l-esperjenza bl-użu tal-prodott mediċinali fil-popolazzjoni pedjatrika tista' ma tkunx disponibbli jew tkun limitata ħafna fl-istadju bikri tal-iżvilupp ta' prodott mediċinali, benefiċċju terapewtiku sinifikanti jista' wkoll ikun ibbażat fuq preżunzjonijiet plawżibbli u ġustifikati sewwa. Sabiex il-kumitat pedjatriku jkun jista' jagħmel il-valutazzjoni tiegħu, l-applikazzjoni għandha tesplora dawn il-preżunzjonijiet fuq argummenti raġunati u l-letteratura rilevanti. Jekk f'dak l-istadju bikri tal-iżvilupp ta' prodott mediċinali ma jkunx jista' jiġi ġustifikat benefiċċju terapewtiku sinifikanti, il-kumitat pedjatriku jikkunsidra deroga jew differiment, skont il-każ.

Jekk il-bżonn terapewtiku jkun inkluż fl-inventorjatal-htigijiet terapewtiċi stabbiliti mill-kumitat pedjatriku skont l-Artikolu 43 tar-regolament pedjatriku, l-applikazzjoni għandha tirreferi għall-inventarju (¹). Meta l-applikant iqis li l-iżvilupp pedjatriku propost biex jadq bżonn terapewtiku u dan il-bżonn terapewtiku ma jkunx għadu inkluż fl-inventarju kif stabbilit mill-kumitat pedjatriku, għandha tingħata biżżejjed informazzjoni biex tispejga din il-preżunzjoni.

2.4. Parti C: Applikazzjonijiet għal derogi speċifiċi tal-prodott

Deroga tista' tinħareġ b'referenza għal wiehed jew aktar mis-sottogrupperi speċifikati tal-popolazzjoni pedjatrika, jew għal waħda jew aktar mill-indikazzjonijiet terapewtiċi speċifikati, jew għal tahlita tat-tnejn (l-Artikolu 11(2) tar-regolament pedjatriku). Rikjesti għal derogi speċifiċi għall-prodott għandhom jiddefinixxu biċ-ċar l-ambitu tagħhom f'termini tas-sottogrupperi pedjatriku u l-indikazzjoni.

Billi d-derogi jistgħu sussegwentement jintużaw biex jissodisfaw, parzjalment jew kompletament, ir-rekwiżiti tat-tieni sottoparagrafu tal-Artikolu 8 tar-regolament pedjatriku, il-mod tal-amministrazzjoni u l-għamla farmaċewtika għandhom jiġu speċifikati.

2.4.1. C.1. Deroga tal-kategorija

Jista' ma jkun hemm bżonn ta' ebda deroga speċifika għall-prodott biex jiġu sodisfatti r-rekwiżiti tal-Artikolu 7 u 8 tar-regolament pedjatriku jekk l-indikazzjoni terapewtika u s-sottogrupperi

(¹) L-Artikolu 43 tar-regolament pedjatriku jistipula li l-inventarju għandu jiġi ppubblikat mill-EMA sa mhux aktar tard mis-26 ta' Jannar 2010.

tal-popolazzjoni pedjatrika jkunu diġà koperti minn deroga tal-kategorija (²). Meta r-rekwiżiti tal-Artikoli 7 u 8 tar-regolament pedjatriku jkunu koperti parzjalment minn deroga tal-kategorija iżda tinhtieġ deroga speċifika għall-prodott biex jiġu sodisfatti r-rekwiżiti, għandha ssir referenza għad-derogi tal-kategorija meta jkun qed jiġi speċifikat l-ambitu tar-deroga speċifika għall-prodott.

Il-kumpaniji huma mhegġa jinfurmaw lill-kumitat pedjatriku meta ssir disponibbli informazzjoni ġdida li tissuggerixxi li deroga tal-kategorija jew speċifika għall-prodott għandha tiġi riveduta skont l-Artikolu 14(2) tar-regolament pedjatriku.

2.4.2. C.2: Raġunijiet għal deroga speċifika għall-prodott

Ir-raġunijiet għal deroga huma definiti fl-Artikolu 11 tar-regolament pedjatriku.

2.4.2.1. C.2.1: Il-prodott mediċinali speċifiku jew il-kategorija ta' prodotti mediċinali aktarx ma jkunux effettivi jew sikuri f'parti mill-popolazzjoni pedjatrika jew kollha kemm hi

L-Artikolu 11(1)(a) tar-regolament pedjatriku jistipula li r-raġuni speċifika għall-ghoti ta' deroga hija "li l-prodott mediċinali jew il-kategorija ta' prodotti mediċinali aktarx li jkunu ineffettivi jew perikolużi f'parti waħda jew f'kull parti tal-popolazzjoni pedjatrika". Fuq din il-bażi, talba għal deroga tista' tkun ibbażata fuq evidenza ta' nuqqas ta' effikaċja fil-popolazzjoni(jiet) pedjatrika/pedjatriċi. L-applikazzjoni għandha tqis, għas-sottogrupperi pedjatriċi differenti, il-gravità tal-kundizzjoni/il-marda u d-disponibbiltà tal-metodi l-oħra kif stipulat fil-Parti B. Għandha titressaq l-evidenza disponibbli kollha (b'referenza għall-informazzjoni fil-Parti B) li tiddekrivi n-nuqqas ta' effikaċja fil-popolazzjoni pedjatrika kollha kemm hi jew f'sottogrupperi, skont kif applikabbli. Il-ġustifikazzjoni għandha tkun ibbażata fuq l-effetti osservati f'mudelli, studji u provi mhux kliniċi, meta dawn ikunu disponibbli.

Il-ġustifikazzjoni għal deroga bbażata fuq evidenza li l-prodott mhuwiex sikur tista' tkun differenti skont l-esperjenza eżistenti bil-prodott billi l-karatterizzazzjoni shiha tal-profil ta' sikurezza ta' prodott mediċinali normalment issehh biss wara li prodott ikun tqieghed fis-suq. Ġustifikazzjoni għal deroga b'dawn ir-raġunijiet tista' tinkludi l-karatteristiċi farmakoloġiċi tal-prodott jew il-kategorija ta' prodott, riżultati minn studji mhux kliniċi, provi kliniċi jew dejta ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-applikant għandu jispeċifika jekk hijiex magħrufa jew suspettata kwistjoni speċifika ta' sikurezza.

Fi stadju bikri tal-iżvilupp, in-nuqqas ta' dejta disponibbli dwar is-sikurezza jew l-effikaċja fil-popolazzjoni pedjatrika ma jiġix aċċettat bħala l-unika ġustifikazzjoni għal deroga.

(²) Derogi tal-kategorija jiġu ppubblikati fil-websajt tal-EMA skont l-Artikolu 12 u 25(7) tar-regolament pedjatriku.

2.4.2.2. C.2.2: Il-marda jew il-kundizzjoni li għaliha hu intenzjonat il-prodott speċifiku mediċinali jew il-kategorija issehh fil-popolazzjonijiet adulti;

L-Artikolu 11(1)(b) tar-regolament pedjatriku jistipula li r-raġuni speċifika għall-ghoti ta' deroga hi "li l-marda jew il-kundizzjoni li għaliha hu maħsub il-prodott jew il-kategorija mediċinali speċifiċi ssehh biss fil-popolazzjonijiet adulti". Fuq din il-bażi, il-ġustifikazzjoni tista' tkun ibbażata fuq ġustifikazzjoni dettaljata dwar l-inċidenza jew il-prevalenza tal-marda f'popolazzjonijiet differenti. Għal derogi li jkopru l-popolazzjoni pedjatrika kollha, il-ġustifikazzjoni għandha tiffoka partikolarment fuq l-iżgħar età tal-bidu tal-kundizzjoni/marda. Għal derogi għal sottogruppi speċifiċi, il-ġustifikazzjoni għandha tiffoka fuq l-inċidenza jew il-prevalenza fis-sottogruppi pedjatriċi differenti delinjati fil-Parti B.

2.4.2.3. C.2.3: Il-prodott mediċinali speċifiku ma jirrapprezentax benefiċċju terapewtiku sinifikanti aktar mit-trattamenti eżistenti għall-pazjenti pedjatriċi

L-Artikolu 11(1)(c) tar-regolament pedjatriku jistipula li r-raġuni speċifika għall-ghoti ta' deroga hija "li l-prodott mediċinali speċifiku ma jirrapprezentax benefiċċju terapewtiku sinifikanti iktar minn kuri li diġà jeżistu għal pazjenti pedjatriċi". Fuq din il-bażi, il-ġustifikazzjoni għal deroga tista' tkun ibbażata fuq nuqqas ta' benefiċċju terapewtiku sinifikanti.

Meta tintalab deroga bbażata fuq nuqqas ta' benefiċċju terapewtiku sinifikanti, partikolarment fejn jitressqu applikazzjonijiet qabel ma tkun disponibbli dejta tal-provi kliniċi, il-ġustifikazzjoni ta' deroga tista' tkun ibbażata fuq diskussjoni dettaljata tal-metodi eżistenti ta' trattament, kif ukoll estrapolazzjonijiet minn dejta mhux klinika jew dejta klinika tal-adulti jekk ikunu disponibbli.

2.5. Parti D: Pjan ta' investigazzjoni pedjatrika

2.5.1. D.1: *Strateġija globali proposta għall-iżvilupp pedjatriku*

Filwaqt li l-Parti B hija marbuta mal-iżvilupp globali tal-prodott mediċinali inkluża l-hidma fuq l-iżvilupp marbuta mal-popolazzjoni adulta, kif ukoll informazzjoni dwar il-kundizzjonijiet mediċi, il-Parti D għandha tiffoka speċifikament fuq l-iżvilupp tal-prodott mediċinali għall-popolazzjoni pedjatrika.

2.5.1.1. D.1.1: Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika

L-indikazzjoni(jiet) proposta/i għandhom jiġu ddikjarati fil-popolazzjoni pedjatrika għall-iskop ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, u tkopri/jkopru s-sottogruppi kollha jew parti minnhom, skont il-każ. Din il-parti għandha tispeċifika jekk il-prodott mediċinali huwiex maħsub għad-djanjosi, il-prevenzjoni jew it-trattament tal-mard/kundizzjonijiet ikkonċernati.

2.5.1.2. D.1.2: Grupp(i) tal-età magħżula

Il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika għandu jkopri s-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika li mhumiex koperti minn deroga. Il-firxiet ta' etajiet li se jiġu studjati għandhom jiġu ġustifikati u jistgħu jvarjaw skont il-farmakoloġija tal-prodott, il-manifestazzjoni tal-kundizzjoni fi gruppi varji ta' etajiet u fatturi oħra. Sakemm mhux ġustifikata mod iehor, l-applikazzjoni għandha tirreferi għall-klassifika ta' etajiet tal-linji ta' gwida E11 ta' ICH/CHMP Madankollu, dawn il-klassijiet ta' etajiet huma wesgħin u jistgħu jinkludu livelli differenti ta' maturazzjoni. Barra mill-età, il-klassifika tal-popolazzjoni pedjatrika tista' tkun ibbażata fuq varjabbli oħra bħall-età tal-ġestazzjoni l-istadu/stadji tal-pubertà u l-funzjoni renali.

2.5.1.3. D.1.3: Informazzjoni dwar il-kwalità, id-dejta klinika u mhux klinika

L-applikazzjoni għandha tiddeskrivi l-iżvilupp tal-prodott mediċinali, inkluż l-iżvilupp farmaċewtiku li huwa relevanti għall-iżvilupp pedjatriku u r-riżultati tiegħu meta jkunu disponibbli. Għandha tingħata wkoll deskrizzjoni tal-istudji ppjanati fl-adulti. Dan jista' jieh u l-forma ta' sintezi fuq l-istil ta' "brochure ta' investigatur". Ir-rapporti shah tal-istudju tal-istudji mhux kliniċi u daww kliniċi li saru ma hemmx għalfejn jingħataw iżda għandhom ikunu disponibbli meta jintalbu. L-applikazzjoni għandha tqis kull gwida/parir xjentifiku eżistenti u tiġġustifika kull devjazzjoni marbuta mal-iżvilupp.

Barra minn hekk, l-applikazzjoni għandha tinkludi revizzjoni ta' kull informazzjoni fuq il-prodott fil-popolazzjoni pedjatrika b'referenza għal-letteratura xjentifika u medika jew informazzjoni relevanti oħra, bħal rapporti minn użu *off-label* jew mhux liċenzjat jew esponimenti aċċidentali, kif ukoll effetti magħrufa tal-kategorija.

2.5.2. D.2: *Strateġija frabta mal-aspetti tal-kwalità*

Din it-taqsimha għandha tindirizza l-aspetti kimiċi, farmaċewtiċi, bijoloġiċi u bijofarmaċewtiċi marbuta mal-amministrazzjoni tal-prodott lis-sottogruppi pedjatriċi relevanti. Id-diskussjoni se tqis l-iżvilupp farmaċewtiku tal-prodott u, barra mir-rekwiżiti normali għall-iżvilupp farmaċewtiku, għandha tindirizza kwistjonijiet kritiċi bħal:

- il-bżonn ta' formolazzjonijiet jew forom ta' dożaġġ speċifiċi b'rabta mal-grupp(i) magħżul(a) tal-età u diskussjoni dwar il-benefiċċju tal-formolazzjoni jew forom magħżula,
- kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva jekk tkun disponibbli,
- disponibbiltà/skeda għall-iżvilupp ta' forma ta' dożaġġ adatta skont l-età,
- kwistjonijiet potenzjali b'rabta mal-formolazzjoni (eż. adeguatezza tal-*excipients* għall-popolazzjoni pedjatrika),
- amministrazzjoni tal-medicina lil sottogruppi pedjatriċi (eż. l-użu ta' tagħmir speċifiku għall-amministrazzjoni, il-possibbiltà li jiġihallat mal-ikel, sistemi antiċipati ta' għeluq tal-kontenitur, eċċ.),

— l-aċċettabilità tal-formolazzjoni (inkluż kemm ikollha toghma tajba) — jiġifieri kemm hi 'adatta għall-iskop tagħha', iġġustifikata minn perspettiva fiżiko-kimika, bijoloġika u fiżjoloġika. Fil-każ li ma jkunx possibbli li tiġi żviluppata formolazzjoni li tkun rilevanti u aċċettabbli għall-użu pedjatriku fuq skala industrijali, l-applikazzjoni għandha tgħid kif bihsieba tiffaċilita l-preparazzjoni maġistrali improvizzata ta' formolazzjoni pedjatrika individwali lesta għall-użu.

Iż-żieda ta' indikazzjoni pedjatrika tista' tirriżulta fil-htieġa għal forma farmaċewtika ġdida jew qawwa ġdida, pereżempju likwidu minflok pinnola, jew pinnola b'dożaġġ differenti, minhabba li l-forma farmaċewtika jew qawwa eżistenti jistgħu ma jkunux adatti għall-użu f'parti mill-popolazzjonijiet pedjatriki rilevanti jew f'kollha kemm huma. Dan ifisser li l-adeqwatezza tal-forom/qawwiet farmaċewtiċi eżistenti għandhom dejjem jiġu diskussi fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika. Għandha titqies kull differenza etnika jew kulturali fil-mod tal-amministrazzjoni, il-forom ta' dożaġġ aċċettabbli u l-excipients.

2.5.3. D.3: *Strategija b'relazzjoni għall-aspetti mhux kliniċi*

Din it-taqsimha għandha tiddiskuti l-istrategija għall-iżvilupp mhux kliniku, li jinhtieg flimkien mal-iżvilupp mhux kliniku klassiku jew ma' dejta li teżisti diġà. Jekk id-dejta dwar is-sikurezza tal-bniedem u studji preċedenti fuq l-annimali ma jitqisux biżżejjed għar-rassigurazzjoni dwar il-profil ta' sikurezza mistenni fil-grupp pedjatriku ta' età partikolari, l-istudji fuq il-frieh tal-annimali għandhom jitqiesu fuq bażi individwali. L-elementi li ġejjin għandhom jitqiesu, bil-kunsiderazzjoni ta' gwida xjentifika eżistenti:

— farmakoloġija:

- il-bżonn ta' provi tal-kuncett għall-użu fil-popolazzjonijiet pedjatriki, pereżempju l-użu ta' mudelli mhux kliniċi in-vitro u/jew in-vivo,
- il-htieġa għal studji farmakodinamiċi (eż. biex tiġi stabbilita relazzjoni għal kriterju farmakodinamiku, jekk ikun hemm mudell affidabbli b'animal biex jiġġustifika l-għażla tal-iktar speċi rilevanti għal studji potenzjali fuq frieh tal-annimali),
- il-htieġa għal farmakoloġija ta' sikurezza (studji permezz ta' mudelli mhux kliniċi in-vitro u/jew in-vivo biex tiġi investigata l-funzjoni speċifika tas-sistema fiżjoloġika),

— farmakokinetika:

- il-htieġa għal studji speċifiċi li jiġġustifikaw l-iktar speċi rilevanti għal studji potenzjali fuq frieh tal-annimali,

— tossikoloġija:

- il-htieġa għal studji speċifiċi ta' tossiċità inkluż it-tossikokinetika fil-frieh tal-annimali,
- il-htieġa għal studji tat-tossiċità biex jiġu indirizzati kriterji speċifiċi eż. in-newrotossiċità, l-immunotossiċità jew in-nefrotossiċità f'fażi partikolari ta' żvilupp,

- il-htieġa għal studji addizzjonali ta' tolleranza lokali eż. għal forom ta' dożaġġ ta' applikazzjoni topikali.

2.5.4. D.4: *Strategija b'rabta mal-aspetti kliniċi*

Din it-taqsimha għandha tiddiskuti u tiġġustifika l-istrategija għall-iżvilupp pedjatriku kliniku, b'rabta mal-iżvilupp standard (inkluż dak fl-adulti u b'rabta mad-dejta eżistenti).

Din it-taqsimha għandha tippreżenta approċċ kliniku globali biex jappoġġa l-iżvilupp tal-prodott fl-indikazzjonijiet tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika u s-sottogrupp(i) ta' etajiet. Dan għandu jinkludi aspetti kritiċi ta' tfassil tal-istudju u għandu jippreżenta l-punti b'saħħithom u l-limitazzjonijiet tal-iżvilupp kliniku propost. Għandu jindirizza l-adeqwatezza tal-kriterji skont l-età (id-disinn effettiv ta' kull studju individwali għandu jiġi deskritt fit-Taqsimha D5). Id-dettalji tal-formolazzjoni li għandha tintuża għandhom jingħataw u għandhom jiġu indirizzati pjaniet għal irbit bejn il-formolazzjonijiet differenti.

Fl-istrategija tagħha, l-applikazzjoni għandha tiddiskuti l-estrapolazzjoni possibbli minn dejta ta' adulti għal pazjenti pedjatriki, kif ukoll minn gruppi ta' età ikbar għal oħrajn iżgħar. L-interrelazzjoni (f'termini ta' studji, dejta u skedi komuni) bejn l-iżvilupp fl-adulti u l-popolazzjonijiet pedjatriki għandhom jiġu spjegati.

L-applikazzjoni għandha tindirizza r-raġunijiet għad-dożaġġ, il-formolazzjoni(jiet) u l-mod/i tal-amministrazzjoni. Id-diskussjoni għandha tirrifletti liema dejta tinhtieg sabiex isiru l-istudji sabiex ikun jista' jsir irbit mal-iskeda tal-istudji fil-pjan globali ta' żvilupp.

L-applikazzjoni għandha tiġġustifika li s-sugġetti maħsuba għall-inklużjoni fil-provi jkunu rappreżentattivi tal-popolazzjoni li l-prodott se jintuża fiha. Il-provi għandhom isiru fl-inqas gruppi vulnerabbli kull meta jkun possibbli (jiġifieri fl-adulti minflok fit-tfal, fi tfal ta' età ikbar minflok oħrajn iżgħar). Jekk ir-riżultati ma jistgħux jiġu estrapolati għal gruppi ta' età iżgħar, dan għandu jiġi ġġustifikat.

Għandhom jitqiesu l-aspetti li ġejjin, fejn rilevanti:

— studji farmakodinamiċi:

- differenzi farmakodinamiċi bejn il-popolazzjonijiet adulti u pedjatriki (eż. influwenza ta' maturazzjoni ta' riċevituri u/jew sistemi),
- estrapolazzjoni minn popolazzjonijiet differenti (minn gruppi adulti u/jew għal gruppi pedjatriki ta' età ikbar) inkluż, skont il-każ, l-użu ta' mudelli farmakodinamiċi,

— il-htieġa għal studji speċifiċi f'ċerti gruppi ta' età,

— diskussjoni ta' kull *biomarker* għal farmakokinetika/farmakodinamika,

— l-użu ta' approċċ farmakodinamiku, partikolarment meta l-farmakokinetika ma tkunx tista' titkejjel,

- studji farmakokinetiċi:
 - il-possibilità li tiġi estrapolata l-effikaċja u s-sikurezza minn adulti jew gruppi ta' età iktar fuq il-bażi tal-farmakokinetika,
 - il-possibilità li jintuża kampjunar farmakokinetiku spars,
 - l-użu ta' studji farmakokinetiċi/farmakodinamiċi biex torbot l-effikaċja u s-sikurezza minn adulti jew gruppi ta' età iktar,
 - il-possibilità li tiġi appoggata l-farmakokinetika f'ċerti gruppi ta' età permezz tal-informazzjoni, jew biex tiġi estrapolata l-farmakokinetika minn popolazzjonijiet oħra,
 - diskussjoni ta' gruppi ta' età fejn jinhtieġu studji iktar estensivi eż. minhabba li hi mistennija varjabilità kinetika kbira,
 - l-użu ta' farmakokinetika tal-popolazzjoni,
 - il-possibilità li jiġu estrapolati interazzjonijiet, hsara fil-funzjoniment tal-organi u l-htieġa għal studji speċifiċi,
- studji dwar l-effikaċja u s-sikurezza:
 - diskussjoni dwar il-htieġa għal studji speċifiċi għall-individwazzjoni tad-dożagġ,
 - diskussjoni tal-kwistjonijiet ta' rilevanza fl-istudji proposti, bħall-użu ta' placebo jew kontroll attiv, l-adegwatezza tal-kriterji fir-rigward tal-età, l-użu ta' punti alternattivi ta' riferiment (*surrogate markers*), l-użu ta' disinn alternattiv tal-istudju u l-analiżi, il-htieġa potenzjali għal sikurezza fit-terminu qasir u twil u riskji potenzjali tal-etajiet differenti,
 - jekk ikun hemm pjan approvat tal-UE għall-ġestjoni tar-riskju għal prodott li diġà jkun awtorizzat għall-użu fil-popolazzjoni adulta, kull attività ta' tnaqqis tar-riskju adatta għall-popolazzjoni pedjatrika għandha titqies fl-iżvilupp tal-pjan pedjatriku ta' investigazzjoni. Jekk ikun hemm studji ta' farmakovigilanza fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskju tal-UE li jinvolvu popolazzjoni pedjatrika, għandu jkun hemm referenza fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.

Il-htieġa għal studji ta' sikurezza fit-tul fil-popolazzjoni pedjatrika għandha dejjem tiġi diskussa fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika. Jekk dawn l-istudji jitqiesu mehtieġa, id-dettalji għandhom ukoll jinghataw fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskju tal-UE, jew l-aġġornament tiegħu, mogħti fil-waqt tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, iżda fil-prinċipju ma jkunux jagħmlu parti mill-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika mif-tiehem.

Fl-ahharnett, għandhom jiġu diskussi l-miżuri proposti biex iħarsu lill-popolazzjoni pedjatrika matul l-iżvilupp, pereżempju l-użu ta' metodi inqas invażivi, l-użu ta' bord għall-monitoraġġ tad-dejta u s-sikurezza għal ċerti studji, u kwistjonijiet marbuta mal-fattibilità tal-istudji proposti (eż. reklutaġġ jew kwantità ta' kampjunar tad-demem imqabbel mal-volum tad-demem).

2.5.5. D.5: Miżuri għall-iżvilupp fil-popolazzjoni pedjatrika

Ta' min jinnotta li din it-taqsim, flimkien mat-taqsim D.5.1 u l-Parti E hija essenzjali għall-iżvilupp tal-opinjoni tal-kumitat pedjatriku u, sussegwentement, tad-Deciżjoni EMEA dwar il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.

2.5.5.1. D.5.1: Tabella ta' Sintezi Globali tal-istudji kollha kliniċi u mhux li huma ppjanati u/jew għaddejjin

Filwaqt li huwa rikonoxxut li ż-żmien propost għall-miżuri fi pjan ta' investigazzjoni pedjatrika jkun stima, partikolarment għall-prodotti mediċinali fl-istadji bikrija tal-iżvilupp, għandu jiġi nnutat li din it-taqsim hija essenzjali għall-iżvilupp tal-opinjoni tal-kumitat pedjatriku u, sussegwentement, tad-Deciżjoni EMEA dwar il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.

Fl-applikazzjoni għandha tiġi inkluża tabella li tagħti sinteżi tal-miżuri kollha ppjanati u/jew għaddejjin fil-popolazzjoni pedjatrika.

Din it-tabella għandha tippreżenta skeda ta' żmien tal-miżuri inklużi fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika. Għandha tinghata enfasi partikolari fuq l-iskeda ta' żmien tal-miżuri fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika meta mqabbla mal-iżvilupp għall-adulti, kif espress, pereżempju fil-linji ta' gwida ICH/CHMP (E11). Għandha tinghata l-iskeda ta' żmien prevista tal-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq li jaqgħu taht l-Artikoli 7, 8 u 30 tar-regolament pedjatriku u l-iskeda ta' żmien għall-miżuri fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika għandha tirreferi għal dawn l-applikazzjonijiet. L-applikazzjoni għandha tipproponi skedi ta' żmien għall-bidu u t-tlestija ta' kull miżura, kif ukoll dati speċifiċi. Fil-proposta tagħha l-applikazzjoni għandha tinkludi ammont ta' hin raġonevoli għal ċirkostanzi mhux previsti biex jitlestew, jiġu analizzati u rrapportati l-istudji li għandhom jiġu inklużi fl-applikazzjoni.

2.5.5.2. D.5.2: Deskrizzjoni fil-qosor ta' kull wiehed mill-istudji ppjanati u/jew għaddejjin u l-istadji fl-iżvilupp farmaċewtika

L-istudji li għandhom jiġu deskritti hawnhekk jiddependu hafna fuq l-istrateġija proposta msemmija fit-Taqsim D.2, għalhekk l-eżempji mogħtija hawn taht mhumiex eżawrjenti.

Jekk il-bażi tal-prodott pedjatriku ikun prodott awtorizzat għall-adulti b'semplici tnaqqis fil-kontenut tas-sustanza attiva, jew tnaqqis fl-ammont amministrat, l-istudji tal-iżvilupp farmaċewtiku jistgħu jkunu minimi fil-kuntest ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika. Min-naħa l-oħra, jekk l-istrateġija tkun li tinholoq forma farmaċewtika oħra (eż. forma ġdida ta' dożagġ, jew metodu ieħor ta' amministrazzjoni) l-istudji necessarji għall-iżvilupp farmaċewtiku jistgħu jinhtieġu jkunu iktar estensivi. Fi kwalkwe każ, il-firxa shiha ta' studji ta' żvilupp farmaċewtiku biex jikkonfermaw il-proċess u l-uniformità u l-istabbiltà tal-prodott, ikunu mehtieġa fl-istadju tal-applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq. Il-linji ta' gwida tal-Aġenzija f'dan il-qasam huma disponnibbli u għandhom jiġu kkonsultati biex jiġi deciż liema studji jkunu relevanti fl-istrateġija proposta fit-Taqsim D.2.

L-istudji proposti ta' relevanza partikolari għall-iżvilupp ta' prodotti pedjatriċi jistgħu jinkludu:

- kompatibbiltà u stabbiltà fil-preżenza ta' ikel u xorb komuni rilevanti partikolarment jekk l-ikel jintuża biex tiġi ffaċilitata l-amministrazzjoni tal-forma tad-dożaġġ,
- kompatibbiltà mas-sistemi ta' amministrazzjoni eż. servizzi mediċi,
- habi tat-toghma jew il-palabilità.

2.5.5.3. D.5.3: Sommarju/deskrizzjoni tal-protokoll ta' kull wiehed mill-istudji kliniċi ppjanati u/ jew għaddejjin

Għandha tingħata biżżejjed informazzjoni biex l-istudju jiġi deskritt adegwament skont kif rilevanti, pereżempju:

- it-tip ta' studju,
- għan(ijiet),
- sistema tat-Test/specijiet,
- metodu ta' Amministrazzjoni,
- tul ta' żmien tad-dożaġġ,

2.5.5.4. D.5.4: Sommarju/deskrizzjoni tal-protokoll ta' kull wiehed mill-istudji kliniċi jew provi ppjanati u/jew għaddejjin

Dawn li ġejjin għandhom jingħataw skont kif rilevanti u skont l-istudju u l-fażi ta' żvilupp tal-prodott:

- it-tip ta' studju,
- id-disinn tal-istudju,
- it-tip ta' kontroll (għandhom jintużaw placebo jew kontroll attiv b'doża) u ġustifikazzjoni,
- post (reġjuni),
- prodotti tat-Test(ijiet); Sistema ta' dożaġġ; Mod ta' amministrazzjoni,
- l-għan(ijiet) tal-istudju,
- għadd ta' soġġetti (M/F), etajiet, għadd f'kull grupp ta' età ICH jew gruppi ta' età oħra rilevanti,
- it-tul tat-trattament inkluż it-tul tal-osservazzjoni wara t-trattament,
- inkluzjoni ewlenija/kriteri ta' esklużjoni,
- parametri jew kriterji (primarji, sekondarji),
- id-daqs tal-kampjun (iktar jew inqas dettaljat skont il-każ),
- kalkolu tal-qawwa: Deskrizzjoni tad-daqs tal-effett mistenni,
- għażliet fil-każ ta' kwistjonijiet ta' reklutaġġ, analiżijiet interrim u regoli għall-waqfien,
- metodi ta' statistika (Metodi ta' statistika użati għat-tqabbil ta' gruppi għar-riżultat primarju, u għal analiżijiet addizzjonali skont il-każ).

2.6. Parti E: Applikazzjonijiet għal differimenti

Skont l-Artikolu 20(1) tar-regolament pedjatriku, fl-istess waqt li jitressaq il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, tista' tiġi ppreżentata talba għad-differiment tal-bidu jew tat-tlestija ta' whud mill-miżuri, jew kollha kemm huma, imfassla fil-pjan.

B'referenza għall-iskedi ta' żmien fit-Taqsima D5.1, kull talba għal differiment tal-bidu jew tat-tlestija tal-miżuri għandha tiċ-ċara għal liema indikazzjoni, metodu ta' amministrazzjoni u forma farmaċewtika tirreferi din l-iskeda ta' żmien differita. Meta titlob differiment, l-applikazzjoni għandha tispeċifika għal liema grupp ta' età tapplika. Għal skedi ta' żmien, għandhom jingħataw ix-xhur u s-snin speċifiċi u l-iskedi ta' żmien jistgħu wkoll jiġu espressi frabta mal-iżvilupp fl-adulti.

It-talbiet għal differiment għandhom ikunu ġġustifikati b'raġunijiet xjentifiċi u tekniċi jew b'raġunijiet marbuta mas-saħha pubblika u r-regolament pedjatriku jirrikjedi li differiment jingħata meta:

- ikun xieraq li jitwettqu studji fuq l-adulti qabel ma jinbdew studji fil-popolazzjoni pedjatrika,
- l-istudji fil-popolazzjoni pedjatrika jiehdu iktar żmien milli jekk jitwettqu fuq l-adulti.

Eżempji oħra ta' ġustifikazzjoni xjentifika u teknika għal differiment jistgħu jinkludu meta dejta mhux klinika addizzjonali tit-qies meħtieġa jew meta problemi kbar ta' kwalità f'dak il-waqt ikunu jipprevjenu l-iżvilupp tal-formolazzjoni(jiet) rilevanti.

2.7. Parti F: Annessi

L-anness tal-applikazzjoni għandhom jinkludu d-dokumenti li ġejjin, jekk ikunu disponibbli:

- referenzi (jiġifieri letteratura ppubblikata),
- Brochure tal-investigazzjoni,
- l-aħhar pjan għall-ġestjoni tar-riskju tal-UE approvat għal prodott diġà awtorizzat.

2.8. Tibdil ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika miftiehem

Il-pjanijiet ta' investigazzjoni pedjatrika għandhom jiġu ppreżentati fi stadju bikri waqt l-iżvilupp tal-prodott, biex fejn ikun il-każ, iħallu biżżejjed hin għall-istudji fil-popolazzjoni pedjatrika qabel ma jiġu ppreżentati l-applikazzjonijiet tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Din il-preżentazzjoni bikrija ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika tiżgura djalogo minn kmieni bejn l-applikant u l-Kumitat Pedjatriku. Billi l-iżvilupp tal-prodotti mediċinali huwa proċess dinamiku li jiddependi fuq studji kontinwi, fl-Artikolu 22 tar-regolament pedjatriku hemm dispozizzjonijiet biex isiru modifiki ta' pjan diġà miftiehem meta jkun hemm bżonn (¹).

(¹) L-Artikolu 22 tar-regolament pedjatriku jgħid "Jekk, wara d-deċizjoni ta' approvazzjoni tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, l-applikant jiltaqa' ma' diffikultajiet fl-implimentazzjoni tiegħu b'mod li jrendi l-pjan bħala wiehed li ma jistax jaħdem, jew li ma għadux iktar xieraq, l-applikant jista' jipproponi bidliet jew jitlob differiment jew deroga, ibbażati fuq raġunijiet dettaljati, lill-Kumitat Pedjatriku. [...]".

It-tressiq ta' applikazzjoni li tipproponi tibdil lil pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, jew lil talba għal differiment jew deroga, ikun partikolarment importanti jekk l-informazzjoni l-għdida jista' jkollha impatt fuq in-natura jew l-iskeda ta' żmien ta' waħda mill-miżuri ewlenin enfasizzati esplicitament fid-deċiżjoni EMEA dwar il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.

Fil-każ ta; applikazzjoni għal modifika ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, il-kontenut tal-applikazzjoni għandu jkollu l-istess struttura bħal rikjesta inizjali ta' pjan ta' investigazzjoni pedjatrika għal approvazzjoni; it-taqsimiet rilevanti li jirrigwardaw il-bidla biss għandhom jimtlew. L-applikazzjoni għandha tipprovi r-referenza tad-Deciżjoni preċedenti tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.

3. TAQSIMA 2: KIF ISSIR IL-VERIFIKA TAL-KONFORMITÀ

Ir-reqwiżiti tal-Artikoli 7 u 8 tar-regolament pedjatriku, kif ukoll l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet ta' tqeghid fis-suq għal użu pedjatriku (mogħtija fl-Artikolu 30 tar-regolament pedjatriku), huma s-sugġett ta' verifika tal-konformità mill-awtoritajiet kompetenti. Dawn il-kontrolli ta' konformità huma deskritti fl-Artikoli 23 u 24 tar-regolament pedjatriku. L-Artikolu 23 jipprovi għall-iskeda ta' Żmien tal-verifika tal-konformità, għall-possibbiltà ta' opinjoni mill-kumitat pedjatriku dwar il-konformità u jiċċara meta u minghand min tista' tintalab din l-opinjoni. Skont it-tieni paragrafu tal-Artikolu 23(3), l-Istati Membri għandhom iqisu l-opinjoni tal-Kumitat Pedjatriku. L-Artikolu 23 ma jipprovidi li l-opinjoni tal-kumitat pedjatriku dwar il-konformità terġa tiġi eżaminata.

Standard wiehed tal-konformità jiġi ċċekkjat mill-awtoritajiet kompetenti fi proċess b'żewġ stadji:

- l-ewwel stadju: skont l-Artikolu 23, il-konformità tiġi ċċekkjata fil-validazzjoni tal-applikazzjonijiet skont l-Artikolu 7, 8 u 30 tar-regolament pedjatriku. Jekk l-applikazzjonijiet ma jkunux konformi, dawn ma jiġux invaldati,
- it-tieni pass: skont l-Artikolu 24 tar-regolament pedjatriku, jekk matul il-valutazzjoni xjentifika ta' applikazzjoni valida jinstab li jkun hemm nuqqas ta' konformità d-dikjarazzjoni ta' konformità msemmija fl-Artikolu 28(3) ma tiġix inkluża fl-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u l-prodott ma jkunx eliġibbli għall-premijijiet u l-inċentivi tal-Artikolu 36, 37 u 38 tar-regolament pedjatriku.

Id-determinazzjoni tal-konformità fiż-żewġ stadji deskritti hawn fuq tinkludi:

- jekk id-dokumenti mressqa skont l-Artikolu 7(1) tar-regolament pedjatriku jkopru is-sottogrupperi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika,
- għall-applikazzjonijiet li jaqgħu fl-ambitu tal-Artikolu 8 tar-regolament pedjatriku, jekk id-dokumenti mressqa skont l-Artikolu 7(1) ikopru l-indikazzjonijiet, il-forom farmaċewtiċi u l-modi ta' amministrazzjoni eżistenti u godda, u
- għal prodotti mediċinali bi pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, jekk il-miżuri kollha f'dak il-pjan (studji, provi u skedi ta' żmien) proposti għall-evalwazzjoni tal-kwalità, is-sikurezza u l-effikaċja tal-prodott mediċinali fis-sottogrupperi

kollha tal-popolazzjoni pedjatrika kkonċernata, inkluża kull miżura għall-adattament tal-formolazzjoni tal-prodott mediċinali sabiex l-użu tiegħu jsir iktar aċċettabbli, ehfef, iktar sikur jew iktar effettiv għal sottogrupperi differenti tal-popolazzjoni pedjatrika, twettqux skont id-deċiżjoni tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika.

Meta l-iżvilupp pedjatriku jkollu jieqaf, pereżempju minhabba raġunijiet ta' sikurezza, għandha tintalab modifika tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika jew deroga. Kull modifika tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika għandha ssir qabel ma tintbagħat l-applikazzjoni ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

Jekk fil-waqt tal-valutazzjoni tad-dejta ġenerata b'riżultat ta' pjan ta' investigazzjoni miftiehem, jinstab li l-istudji ma twettqux skont id-deċiżjoni tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, il-konformità ma tiġix ikkonfermata u d-dikjarazzjoni tal-konformità msemmija fl-Artikolu 28(3) tar-regolament pedjatriku ma jiġux inklużi fl-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq.

Il-konformità tista' tiġi ġġudikata biss jekk jingħataw ir-rapporti shah tal-istudji. Biex jiġi ffacilitat ix-xogħol tal-awtoritajiet kompetenti u, meta jkun il-każ, tal-kumitat pedjatriku, biex tintlahaq opinjoni dwar il-konformità, hija mhegga l-prezentazzjoni ta' rapport tal-konformità fil-waqt tal-prezentazzjoni tal-applikazzjoni. Jekk l-opinjoni tal-kumitat pedjatriku tintalab mill-applikant għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew għal varjazzjoni skont l-Artikolu 23(2)(a), qabel issir l-applikazzjoni kopja ta' din l-opinjoni għandha tiġi annessa mal-applikazzjoni kif stipulat fl-aħħar sottoparagrafu tal-Artikolu 23(2).

Għal prodotti mediċinali li jaqgħu fl-ambitu tal-Artikolu 7 jew 8, ir-rapport tal-konformità għandu jindika permezz ta' tabella kif kull sottogrupp tal-popolazzjoni pedjatrika u, għall-applikazzjonijiet li jaqgħu taħt l-Artikolu 8 tar-regolament pedjatriku, kif kull waħda mill-indikazzjonijiet, il-forom farmaċewtiċi u l-metodi ta' amministrazzjoni eżistenti u godda, ġew koperti mid-dokumenti msemmija fl-Artikolu 7(1) tar-regolament pedjatriku. Għandha tiġi inkluża tabella separata li tkopri d-deċiżjoni dwar il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, il-pożizzjoni tal-applikant għall-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq jew għall-varjazzjoni fir-rigward tal-konformità mal-elementi ewlenin. Barra minn hekk, meta dan ir-rapport tal-konformità jitressaq mal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq, għandha ssir referenza għal kull element ewlieni tal-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika fir-rigward tal-pożizzjoni fil-modulu rilevanti f'dik l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq. Fil-każ ta' modifiki lil pjan ta' investigazzjoni pedjatrika, it-tabella għandha tiġi bbażata fuq l-aħħar Deciżjoni tal-Aġenzija.

Ta' min jinnota li:

- l-Awtorità Kompetenti rilevanti jew l-Aġenzija jagħmlu kontroll dettaljat ta' kull element ewlieni tad-Deciżjoni EMEA dwar il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika fil-konfront ta' dak li tressaq effettivament,
- billi d-deċiżjoni dwar il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika tinkludi l-elementi kritiċi minimi għal kull waħda mill-miżuri, l-applikant tal-awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq jew tal-varjazzjoni jkollu jikkonforma ma' kull element,

- jekk id-Deciżjoni EMEA dwar il-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika tinkludi miżuri li jużaw lingwaġġ kundizzjonali bhal "jista" jew "bhal", il-konformità tista' tiġi kkonfermata anki jekk dawn il-miżuri ma jiġux segwiti kif indikat,
- fil-każ ta' opinjoni tal-kumitat pedjatriku dwar il-konformità skont l-Artikolu 23 tar-regolament pedjatriku, ir-raġunijiet għaliex giet aċċettata jew miċhuda l-konformità jingħataw biċ-ċar fl-opinjoni.

Meta pjan ta' investigazzjoni pedjatrika ma jkunx fih studju komplut qabel id-dhul fis-sehh tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006, id-dikjarazzjoni tal-konformità msemmija fl-Artikolu 28 (3) tar-regolament pedjatriku tkun dan li ġej: "L-iżvilupp ta' dan il-prodott ikkonforma mal-miżuri fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika [numru ta' referenza] miftiehem. Għall-iskopijiet tal-applikazzjoni tal-Artikolu 45(3) tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006, l-istudji kollha fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika [numru ta' referenza] miftiehem, tlestew wara d-dhul fis-sehh ta' dak ir-Regolament."

Meta pjan ta' investigazzjoni pedjatrika jkun fih xi studji li tlestew qabel id-dhul fis-sehh tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006, id-dikjarazzjoni tal-konformità msemmija fl-Artikolu 28(3) tar-regolament pedjatrika tkun dan li ġej: "L-iżvilupp ta' dan il-prodott ikkonforma mal-miżuri fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika [numru ta' referenza] miftiehem. Għall-iskopijiet tal-applikazzjoni tal-Artikolu 45(3) tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006, l-istudji sinifikanti fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika miftiehem, tlestew wara d-dhul fis-sehh ta' dak ir-Regolament."

4. TAQSIMA 3: KRITERJI TA' VALUTAZZJONI TAL-IMPORTANZA TAL-ISTUDJI LI NBDEW QABEL U TLESTEW WARA D-DHUL FIS-SEHH TAR-REGOLAMENT PEDJATRIKU

4.1. Sfond

Biex studji mibdija qabel id-dhul fis-sehh tar-regolament pedjatriku⁽¹⁾ ikunu l-baži għall-ghoti ta' premijiet u inċentivi tal-Artikoli 36, 37 u 38 tar-regolament pedjatriku, jehtieg jitlestew qabel id-data tad-dhul fis-sehh u għandhom jitqiesu li huma sinifikanti (l-Artikolu 45(3) tar-regolament pedjatriku)

Id-dikjarazzjoni tal-konformità msemmija fl-Artikolu 28(3) tar-regolament pedjatriku tindika jekk l-istudji inkluzi fil-pjan ta' investigazzjoni pedjatrika li nbdew qabel u tlestew wara d-data tad-dhul fis-sehh tar-Regolament jitqisux sinifikanti skont l-Artikolu 45(3) tar-regolament pedjatriku.

4.2. Kriterji tal-valutazzjoni

B'mod ġenerali, l-importanza tal-istudji jiġi ddeterminat mir-relevanza klinika tad-dejta ġġenerata għall-popolazzjoni pedjatrika u mhux bl-ghadd ta' studji. F'każijiet eċċezzjonali, gabra ta' studji

mhux sinifikanti jistgħu jitqiesu bhala sinifikanti jekk ir-riżultati mehudin flimkien ikunu mistennija jipprovdu informazzjoni importanti u klinikament relevanti.

Biex jikkwalifikaw għall-premijiet u l-inċentivi tal-Artikoli 36, 37 u 38, jehtieg jitlestew studji sinifikanti wara d-dhul fis-sehh tar-regolament pedjatriku. Studju jitqies li jkun lest wara li tkun saret l-ahhar żjara tal-ahhar pazjent, kif previst fl-ahhar verżjoni tal-protokoll (kif imressaq lill-awtoritajiet kompetenti) u din iż-żjara tkun wara d-data ta' dhul fis-sehh tar-regolament pedjatriku. Estensjonijiet bla tmiem tal-istudji, li jkunu jikkonsistu fit-tkomplija tat-trattament lill-pazjenti inkluzi, ma jffissirx li l-istudji jiġu meqjusa li jissoktaw wara d-dhul fis-sehh jekk dan ma jkunx parti mill-protokoll mogħti lill-awtoritajiet kompetenti relevanti.

L-Aġenzija jew l-awtoritajiet kompetenti jevalwaw skond il-każ l-importanza ta' kull studju propost fi pjan ta' investigazzjoni pedjatrika. Madankollu, l-eżempji ta' hawn taht jingħataw bhala gwida għall-valutazzjoni tal-importanza tal-istudji.

It-tipi ta' studji li ġejjin generalment jitqiesu li huma sinifikanti:

- (1) studji komparattivi tal-effikaċja (aleatorji /kontroll attiv jew placebo);
- (2) studji għall-individwazzjoni tad-doża;
- (3) studji prospettivi tas-sikurezza klinika, jekk ir-riżultati mistennija jagħmlu kontribut magħgħuri għall-użu sikur tal-prodott mediċinali fil-popolazzjoni pedjatrika (dan jinkludi studji dwar it-tkabbir u l-iżvilupp);
- (4) studji biex tinkiseb formolazzjoni ġdida adatta għall-età, jekk il-formolazzjoni mistennija tkun ta' relevanza klinika għall-użu sikur u effettiv tal-prodott mediċinali fil-popolazzjoni pedjatrika;
- (5) studji ta' farmakokinetika u farmakodinamika: studji kliniċi farmakokinetiċi/farmakodinamiċi fuq baži soda jekk aktarx jipprovdu dejta ta' siwi li tevita l-bżonn ta' studju kliniku tal-effikaċja u għalhekk jiffrankaw l-ghadd ta' tfal li jkollhom jintużaw fi prova ikbar.

Sabiex jitqiesu bhala sinifikanti, l-istudji għandhom normalment ikopru s-sottogruppi pedjatriċi kollha milquta mill-kundizzjoni meta ma tkunx disponibbli biżżejjed dejta, sakemm ma tkunx ingħatat deroga. Madankollu, skont il-każ, l-istudji li jitwettqu f'sottogrupp wiehed tal-popolazzjoni pedjatrika jistgħu jitqiesu li huma sinifikanti jekk ikunu estensivi biżżejjed jew jekk jagħmlu kontribut importanti fit-trattament tat-tfal jew jekk isiru f'sottogrupp li hu meqjus bhala wiehed diffiċli biex jiġi studjat, pereżempju it-trabi tat-twelid. Meta tkun diġà disponibbli biżżejjed dejta għal sottogrupp pedjatriku wiehed jew aktar, għandha tiġi evitata d-duplikazzjoni tal-istudji u, għalhekk, studji mhux meħtieġa ma jitqisux bhala sinifikanti.

(1) Is-26 ta' Jannar 2007