

II

*(Comunicazioni)*COMUNICAZIONI PROVENIENTI DALLE ISTITUZIONI, DAGLI ORGANI
E DAGLI ORGANISMI DELL'UNIONE EUROPEA

COMMISSIONE EUROPEA

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(2014/C 338/01)

1. INTRODUZIONE**1.1. Campo d'applicazione**

I presenti orientamenti, che sostituiscono la versione precedente del 2008 ⁽¹⁾, stabiliscono:

- le modalità dettagliate per il formato e il contenuto delle domande di approvazione o modifica di un piano d'indagine pediatrica (PIP) e le richieste di deroga o differimento, in conformità dell'articolo 10 del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai medicinali per uso pediatrico ⁽²⁾ («il regolamento pediatrico»),
- le modalità per la verifica della conformità di cui agli articoli 23 e 28, paragrafo 3 del regolamento pediatrico; e
- in conformità all'articolo 45, paragrafo 4, i criteri per valutare l'importanza degli studi iniziati prima e portati a termine dopo l'entrata in vigore.

1.2. Definizioni

Ai fini dei presenti orientamenti si applicano le seguenti definizioni:

- 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 relativa a un piano d'indagine pediatrica: proposta di indicazione pediatrica per gli scopi di un PIP e al momento della presentazione dello stesso, all'interno di una condizione specifica,
- c) proposta di indicazione: indicazione d'uso negli adulti proposta da un richiedente al momento della presentazione della domanda di PIP/deroga. In caso di sviluppo per adulti completato o in corso, questo è il punto di partenza per individuare l'affezione per un possibile uso pediatrico,
- d) misura: qualsiasi studio o altro obbligo (per esempio l'obbligo di istituire un registro) incluso nel PIP al fine di garantire che, conformemente all'articolo 15, paragrafo 2, del regolamento pediatrico, siano generati i dati necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale per uso pediatrico,

⁽¹⁾ GU C 243 del 24.9.2008, pag. 1.

⁽²⁾ 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 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

- e) studio: qualsiasi misura intesa a rispondere a una specifica questione scientifica ed effettuata secondo una metodologia predefinita. Ciò comprende, per esempio, gli studi interventistici e non interventistici, gli studi non clinici, gli studi di estrapolazione, gli studi di modellizzazione e simulazione, lo sviluppo di forme e formulazioni farmaceutiche pediatriche specifiche,
- f) studio di estrapolazione: studio che comporta l'utilizzo dell'estrapolazione per sostenere l'uso di medicinali nei bambini ⁽¹⁾. Uno studio di estrapolazione può basarsi su serie di casi, meta-analisi, revisioni sistematiche e studi di modellizzazione e simulazione,
- g) studio di modellizzazione e simulazione: studio con l'obiettivo di quantificare l'impostazione medicinale/sistemica/sperimentale al fine di:
- comprenderne e valutarne le proprietà,
 - ottimizzare e prevedere i risultati sperimentali futuri; e
 - supportare le decisioni normative e relative allo sviluppo e all'uso dei medicinali,
- h) elementi fondamentali: ogni misura del PIP può contenere uno o più elementi fondamentali specifici, come indicato nell'allegato ai presenti orientamenti; gli elementi fondamentali sono vincolanti e forniscono la base per lo svolgimento della verifica della conformità.

2. **FORMATO E CONTENUTO DELLE DOMANDE DI APPROVAZIONE O MODIFICA DI UN PIANO D'INDAGINE PEDIATRICA E DELLE RICHIESTE DI DEROGA O DIFFERIMENTO**

2.1. **Principi generali e formato**

2.1.1. *Struttura della domanda*

Le domande di approvazione o modifica di un piano d'indagine pediatrica e le richieste di deroga o differimento e loro combinazioni dovranno essere corredate di dettagli e documenti in conformità ai presenti orientamenti. Le domande dovranno comprendere le sezioni seguenti:

Parte A: Informazioni amministrative e relative ai prodotti

Parte B: Sviluppo complessivo del medicinale

Parte C: Domanda di deroga relativa a un prodotto specifico

Parte D: Proposta di piano d'indagine pediatrica

Parte E: Richiesta di differimento

Parte F: Allegati

Le sezioni e/o sottosezioni non pertinenti per la domanda specifica possono essere lasciate vuote.

L'Agenzia europea per i medicinali («l'Agenzia») pubblica modelli e formulari on line sulla base dei presenti orientamenti. Sul sito dell'Agenzia (www.ema.europa.eu) sono inoltre disponibili consulenze in merito alla procedura.

2.1.2. *Informazioni di supporto*

La domanda dovrà essere basata su tutte le informazioni disponibili rilevanti per la valutazione, indipendentemente dal fatto se siano favorevoli o sfavorevoli al prodotto e al suo sviluppo. Alla domanda andranno allegate anche eventuali informazioni relative a prove farmaco-tossicologiche o a sperimentazioni cliniche incomplete o abbandonate relative al medicinale, e/o a sperimentazioni portate a termine concernenti indicazioni non contemplate dalla domanda.

La quantità di informazioni disponibili pertinenti per le domande varia notevolmente a seconda se un medicinale sia all'inizio della fase di sviluppo clinico o già autorizzato, e se sia oggetto dell'indagine per usi nuovi o estesi. Pertanto, il livello di dettaglio richiesto nella domanda può variare significativamente a seconda della specifica fase di sviluppo del prodotto al momento della presentazione della domanda.

⁽¹⁾ Cfr. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development, disponibile all'indirizzo www.ema.europa.eu

2.1.3. Popolazione pediatrica

Le domande soggette alle prescrizioni dell'articolo 7 o 8 del regolamento pediatrico dovranno coprire tutte le sottopopolazioni della popolazione pediatrica ⁽¹⁾ a meno che non vi siano motivi che giustificano la concessione di una deroga. La popolazione pediatrica comprende una serie di sottopopolazioni, la cui definizione si trova ad esempio negli orientamenti internazionali ⁽²⁾:

- neonati pretermine e a termine da 0 a 27 giorni,
- lattanti di età compresa tra 1 mese e 23 mesi,
- bambini di età compresa tra 2 anni e 11 anni; e
- adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni.

Tuttavia, quando si ritiene più opportuno utilizzare sottopopolazioni diverse (ad esempio basate sul genere o sullo stadio di sviluppo puberale), questa scelta può essere accettabile, ma la scelta delle sottopopolazioni dovrà essere spiegata e giustificata.

Una domanda di PIP presentata allo scopo di sostenere una futura autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico può essere limitata a determinate sottopopolazioni pediatriche; non è necessario che sia rivolta a tutte le sottopopolazioni.

2.1.4. Copertura della domanda

La proposta di programma di ricerca e sviluppo per una sola domanda di futura autorizzazione all'immissione in commercio dovrà essere coperta da una sola domanda. Se il prodotto è realizzato in fasi successive e per affezioni diverse, il richiedente può presentare domanda per PIP separati. Le domande di prodotti autorizzati che rientrano nell'ambito di applicazione dell'articolo 8 del regolamento pediatrico dovranno riguardare tutte le indicazioni, le forme farmaceutiche e le vie di somministrazione sia attuali che nuove al fine di giungere a un accordo su un unico PIP globale.

La domanda può contenere una richiesta di deroga per un prodotto specifico. Inoltre, il PIP può includere una richiesta di differimento di alcune o di tutte le misure.

2.1.5. Preparare la domanda

Si raccomanda ai richiedenti di chiedere una riunione precedente alla presentazione per discutere i tempi di presentazione della domanda e facilitare un esito positivo della convalida e della valutazione.

I richiedenti sono invitati a consultare la comunità della ricerca pediatrica, ad esempio tramite le reti europee per la ricerca pediatrica presso l'Agenzia, dal momento che un coinvolgimento fin dalle prime fasi della ricerca può facilitare l'elaborazione del PIP.

2.2. Parte A: Informazioni amministrative e relative ai prodotti

La parte A va compilata in tutte le sezioni, inserendo un'apposita dichiarazione laddove non siano disponibili informazioni. Le informazioni relative alla parte A vanno presentate utilizzando il modulo pubblicato dall'Agenzia.

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

Il nome e l'indirizzo del richiedente vanno forniti, insieme ai recapiti della persona autorizzata a comunicare con l'Agenzia a nome del richiedente.

Poiché le decisioni dell'Agenzia verranno rese pubbliche, si invita il richiedente a fornire i propri contatti (numero di telefono e/o indirizzo di posta elettronica) per le richieste di informazioni delle parti interessate. L'Agenzia li renderà pubblici con le sue decisioni. È opportuno evitare di fornire indirizzi di posta elettronica privati.

Qualora al richiedente sia attribuibile la qualifica di microimpresa, piccola impresa o media impresa ai sensi della raccomandazione 2003/361/CE della Commissione ⁽³⁾, ciò dovrà essere esplicitamente indicato.

⁽¹⁾ 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.

⁽²⁾ Linea guida E11 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) disponibile su www.ich.org

⁽³⁾ GUL 124 del 20.5.2003, pag. 36.

2.2.2. 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 esista INN raccomandata, si dovrà usare la denominazione della farmacopea europea o, 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.

Oltre alla denominazione comune o alla designazione scientifica, il richiedente può presentare anche il codice aziendale o di laboratorio.

Le denominazioni preliminari possono essere fornite solo se necessario in vista del termine per la presentazione delle domande.

2.2.3. Tipo di prodotto

Il tipo di prodotto al quale si riferisce la domanda (ad esempio entità chimica, prodotto biologico, vaccino, prodotto per la terapia genica o medicinale per la terapia cellulare somatica) dovrà essere specificato. Inoltre, ove possibile dovranno essere specificati il target farmaceutico e il meccanismo di azione. Qualora siano stati assegnati una categoria farmacoterapeutica e un codice anatomico, terapeutico e chimico (ATC) essi dovranno essere a loro volta specificati.

2.2.4. Dettagli sul medicinale

Dovranno essere fornite informazioni su tutte le diverse forme farmaceutiche, formulazioni, dosaggi e vie di somministrazione in fase di sviluppo, a prescindere dal futuro uso nella popolazione pediatrica. Per lo sviluppo del prodotto pediatrico dovranno essere fornite informazioni sulle proposte di dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e formulazione (inclusi i dettagli sugli eccipienti proposti).

2.2.5. Status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale

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

Per i medicinali autorizzati nell'UE dovrà essere fornito lo status dell'autorizzazione all'immissione in commercio, comprese le informazioni su tutti i dosaggi, indicazioni, forme farmaceutiche e vie di somministrazione autorizzati, e, per quanto concerne lo status dell'autorizzazione al di fuori dell'UE, dovranno essere incluse solo le informazioni sulle autorizzazioni per l'uso nei bambini.

Per i prodotti in corso di elaborazione per le autorizzazioni all'immissione in commercio per uso pediatrico, dovranno essere fornite informazioni sui medicinali autorizzati nell'UE che contengono la stessa sostanza attiva.

Per i medicinali non ancora autorizzati nell'UE, dovrà essere fornito lo status dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli adulti e nei bambini al di fuori dell'UE.

Dovranno essere forniti i dettagli di eventuali misure restrittive dell'uso del medicinale per motivi di sicurezza all'interno o al di fuori dell'UE compresi la sospensione, la revoca o il mancato rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il divieto di distribuzione, il ritiro del medicinale, una nuova controindicazione, la riduzione della dose raccomandata o la restrizione sulle indicazioni del medicinale.

2.2.6. Consulenza da parte di un'autorità normativa riguardo a sviluppi nella popolazione pediatrica

L'Agenzia dovrà essere messa 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 tali informazioni tutte le richieste scritte di informazioni pediatriche formulate da organi normativi. Alla domanda dovrà essere allegata copia di tutti i documenti pertinenti.

2.2.7. Status di medicinale orfano nell'UE

Per i prodotti che hanno ottenuto la qualifica di medicinale orfano si dovrà specificare il numero del Registro dei medicinali orfani dell'Unione europea. Qualora sia stata richiesta la qualifica di medicinale orfano ciò dovrà essere specificato, fornendo, per le domande in pendenza, il numero della procedura dell'Agenzia per il rilascio della qualifica di medicinale orfano.

2.2.8. Previsione di domanda per autorizzazioni all'immissione in commercio/estensioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio/modificazione

Dovrà essere indicata la data prevista di presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (o della successiva domanda di modificazione/estensione ai sensi dell'articolo 8 del regolamento pediatrico, se del caso), indicando se vi è l'intenzione di presentare la domanda mediante la procedura centralizzata o le procedure previste dalla direttiva 2001/83/CE⁽¹⁾.

⁽¹⁾ GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67.

Per i medicinali ancora privi di autorizzazione che successivamente rientreranno nel campo di applicazione dell'articolo 7 del regolamento pediatrico, dovrà essere specificata la data di completamento programmata o confermata degli studi farmaco-cinetici su adulti. Se la domanda è presentata più di sei mesi dopo il completamento di tali studi, nella sezione dovrà esserne fornita la motivazione.

2.2.9. Sintesi della domanda

Le domande di PIP o deroghe dovranno essere accompagnate da una sintesi della domanda di non più di 1 000 parole, redatta in conformità di un modello pubblicato dall'Agenzia.

2.2.10. Traduzioni della decisione dell'Agenzia

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

2.3. Parte B: Sviluppo complessivo del medicinale

La parte B dovrà stabilire, per ogni indicazione esistente e proposta di affezione/indicazione, nonché per ogni sottopopolazione pediatrica, il modo in cui saranno ottemperate le prescrizioni del regolamento pediatrico.

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. Per i prodotti in corso di elaborazione per le autorizzazioni all'immissione in commercio per uso pediatrico, dovranno essere coinvolte solo le sottopopolazioni pediatriche interessate.

I richiedenti dovranno fornire:

- una motivazione generale della domanda presentata, ivi compresa, se del caso, la metodologia scelta per individuare potenziali affezioni di necessità pediatrica,
- una descrizione dell'affezione nell'ambito della popolazione pediatrica (in particolare per quanto riguarda le analogie tra popolazioni adulte e pediatriche nonché nell'ambito delle diverse sottopopolazioni pediatriche), la prevalenza, l'incidenza, la diagnosi, i metodi di trattamento e i trattamenti alternativi,
- i dettagli delle affezioni che il medicinale dovrebbe diagnosticare, prevenire o curare. La diagnosi, la prevenzione e la terapia saranno generalmente considerate condizioni distinte. Per le affezioni pediatriche comuni e ben descritte si può fare riferimento ai manuali di pediatria senza fornire informazioni dettagliate. Per l'affezione negli adulti non è necessario fornire informazioni dettagliate,
- se del caso, un riferimento all'affezione secondo un sistema di classificazione internazionale delle malattie come la Classificazione internazionale delle malattie dell'OMS o un altro sistema ampiamente riconosciuto.

Nella descrizione dell'affezione si dovrà tenere conto dei punti seguenti. Questi punti riguardano, in particolare, che cosa si intende per affezione valida rispetto a quelle che sarebbero considerate sottopopolazioni non valide nel contesto di un'affezione, e il modo in cui tali elementi sono collegati alle terapie esistenti e all'indicazione proposta:

- a) Le caratteristiche che definiscono un'affezione dovrebbero determinare un gruppo di pazienti in cui è plausibile lo sviluppo di un medicinale in base alla patogenesi dell'affezione nonché ai dati concreti e alle ipotesi relativi alla farmaco-dinamica,
- b) Singole entità mediche riconosciute sarebbero in generale considerate affezioni valide. Tali entità sarebbero in generale definite in termini delle loro caratteristiche specifiche, ad esempio caratteristiche fisiopatologiche, istopatologiche e cliniche,
- c) Gradi diversi di gravità o fasi di una malattia non sarebbero, in linea di massima, considerati come affezioni distinte,
- d) Il fatto che esista una sottopopolazione di pazienti nella quale il medicinale dovrebbe dimostrare un rapporto rischi/benefici favorevole non sarebbe generalmente sufficiente a definire un'affezione distinta; e
- e) In via eccezionale, la necessità di una modalità terapeutica (a prescindere dalle malattie primarie) può essere considerata un criterio valido per definire un'affezione distinta, ad esempio prodotti da usare prima o nel corso dei trapianti di midollo, procedure radiologiche o altre procedure diagnostiche.

2.3.1. *Analisi delle analogie e differenze nell'affezione tra popolazioni, e motivazione farmacologica*

La domanda dovrà trattare brevemente le potenziali differenze e analogie nell'ambito dell'affezione tra la popolazione adulta e quella pediatrica e/o tra le diverse sottopopolazioni pediatriche

allo scopo di formulare ipotesi sull'efficacia e/o sulla farmaco-cinetica fra adulti e bambini e le diverse sottopopolazioni pediatriche. Se del caso, dovranno essere trattate le differenze nell'eziologia, nella gravità, nei sintomi, nell'evoluzione, nella prognosi e nella risposta alla terapia.

Inoltre, i richiedenti dovranno fornire:

- una descrizione sufficientemente dettagliata delle proprietà farmacologiche e del meccanismo d'azione noto o presunto,
- un'analisi del potenziale uso pediatrico del prodotto, sulla base delle sue caratteristiche, nelle affezioni pertinenti; e
- dati/ipotesi e un'analisi dell'incidenza degli aspetti di maturazione farmaco-cinetica e farmaco-dinamica, ove applicabile.

2.3.2. *Attuali metodi di diagnosi, prevenzione o trattamento nelle popolazioni pediatriche*

Per ciascuna delle affezioni di cui alla domanda dovranno essere indicati la diagnosi, la prevenzione e gli interventi di trattamento disponibili nell'UE, facendo riferimento alla letteratura scientifica o ad altre informazioni pertinenti ivi inclusi i metodi terapeutici non autorizzati, che siano di tipo farmacologico, chirurgico, nutrizionistico e altro, qualora rappresentino la cura standard (ad esempio se menzionati in orientamenti terapeutici riconosciuti a livello internazionale). Tali dati devono essere presentati sotto forma di tabelle.

Nel caso dei medicinali autorizzati, l'elenco delle terapie disponibili individuate dovrà includere quelle autorizzate dalle autorità nazionali e quelle autorizzate nell'ambito della procedura centralizzata. Tali informazioni dovranno essere presentate in formato di tabella riassuntiva. Non è necessario fornire informazioni sui farmaci generici se il medicinale di riferimento è identificato.

Per i dispositivi medici commercializzati nell'UE dovranno essere indicati la denominazione apposta e l'uso approvato.

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

2.3.3. *Benefici terapeutici significativi e/o soddisfazione di un'esigenza terapeutica*

Il comitato pediatrico valuterà se il medicinale specifico apporti presumibilmente un beneficio terapeutico significativo ai bambini e/o soddisfi un'esigenza terapeutica per bambini. La domanda dovrà contenere un raffronto tra il medicinale in questione e gli attuali metodi diagnostici, preventivi o terapeutici delle affezioni oggetto delle indicazioni del PIP.

Nel valutare se sussistano benefici terapeutici significativi il comitato pediatrico terrà conto della natura e della gravità dell'affezione pediatrica da trattare (diagnosi o prevenzione) e dei dati disponibili sul medicinale in questione. Un beneficio terapeutico significativo potrebbe basarsi su uno o più tra gli elementi seguenti:

- a) la ragionevole aspettativa che un medicinale nuovo o autorizzato 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 rispetto all'attuale cura standard;
- d) il miglioramento del programma di dosaggio o del metodo di somministrazione (ad esempio 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 o forma farmaceutica clinicamente pertinente per una determinata fascia d'età;
- f) un meccanismo di azione diverso, con una spiegazione scientifica dei possibili vantaggi per la popolazione pediatrica in termini di miglioramento dell'efficacia o della sicurezza;

- g) il carattere insoddisfacente delle terapie esistenti e la necessità di metodi alternativi che dovrebbero comportare un miglioramento del rapporto rischi/benefici;
- h) la previsione di un miglioramento nella qualità della vita del bambino.

Poiché l'esperienza con l'uso dei medicinali nella popolazione pediatrica potrebbe essere non disponibile o molto limitata al momento della presentazione della domanda, un beneficio terapeutico significativo potrebbe anche basarsi su ipotesi ben motivate. La domanda dovrà valutare tali ipotesi in base ad argomentazioni ragionate e pubblicazioni pertinenti.

Se l'esigenza terapeutica è inclusa nell'inventario delle esigenze terapeutiche stabilito ai sensi dell'articolo 43 del regolamento pediatrico, la domanda dovrà fare riferimento a tale inventario.

2.4. Parte C: Domande di deroga relativa a un prodotto specifico

2.4.1. Quadro generale della richiesta di deroga

Una deroga può essere concessa o in relazione a una o più sottopopolazioni specifiche della popolazione pediatrica, o a una o più indicazioni/affezioni specifiche o ancora a una combinazione di entrambe. Le domande di deroghe relative a un prodotto specifico devono indicare chiaramente le sottopopolazioni pediatriche e le indicazioni alle quali si riferiscono.

Una deroga per un prodotto specifico non verrà richiesta se il prodotto e le indicazioni proposte sono già coperti da una deroga per una classe di medicinali.

Le imprese sono invitate a chiedere all'Agenzia di dare preventiva conferma dell'applicabilità di una deroga per classe di medicinale a un progetto di sviluppo di un medicinale in una o più affezioni di adulti.

Se i richiedenti intendono sostenere che le misure nella popolazione pediatrica non sono realizzabili, dovranno fornire giustificazioni adeguate e dettagliate a sostegno di tale posizione.

2.4.2. Motivazione di una deroga relativa a un prodotto specifico

2.4.2.1. Domande basate su una probabile mancanza 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 la concessione di una deroga se «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». Su questa base, una domanda di deroga può essere basata su una motivazione farmaceutica o su dati (preliminari) che indichino la mancanza di efficacia o di sicurezza per la popolazione pediatrica.

La domanda dovrà tenere conto, per le diverse sottopopolazioni pediatriche, della gravità dell'affezione e della disponibilità di altri metodi, come enunciato nella parte B. Sarà necessario fornire tutte le prove disponibili per illustrare la probabile scarsa efficacia nell'intera popolazione pediatrica o in alcune delle sue sottopopolazioni, se del caso. La motivazione dovrà basarsi sugli effetti osservati in studi e modelli non clinici, se disponibili, o su un esame della letteratura scientifica.

La motivazione per una deroga basata sulla probabilità o sulla dimostrazione che il prodotto possa causare un danno può variare a seconda dell'esperienza con il prodotto. 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 in commercio. Il richiedente dovrà segnalare problemi di sicurezza specifici noti o sospetti.

L'assenza di dati disponibili sulla sicurezza o sull'efficacia nella popolazione pediatrica non sarà considerata sufficiente per giustificare la domanda di deroga.

2.4.2.2. Domande basate sulla malattia o affezione che non si verifica nella sottopopolazione pediatrica specificata

A norma dell'articolo 11, paragrafo 1, lettera b) del regolamento pediatrico, una deroga può essere concessa se «la malattia o l'affezione a cui è destinato il medicinale specifico o la classe di medicinali si verifica solo nelle popolazioni adulte». Su questa base, la domanda di deroga può essere motivata da una descrizione dettagliata dell'incidenza o della prevalenza dell'affezione in popolazioni diverse. Per le deroghe che coprono la totalità della popolazione pediatrica, la motivazione dovrà essere imperniata in particolare sull'età minima di insorgenza dell'affezione. Per deroghe riguardanti sottopopolazioni specifiche della popolazione pediatrica, la motivazione dovrà essere imperniata sull'incidenza o sulla prevalenza nelle diverse sottopopolazioni pediatriche individuate nella parte B.

2.4.2.3. Domande basate sulla mancanza di benefici terapeutici significativi

A norma dell'articolo 11, paragrafo 1, lettera c), del regolamento pediatrico, una deroga può essere concessa se «il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto alle terapie esistenti per i pazienti pediatrici». Su tale base, la domanda di deroga può essere motivata dalla mancanza di benefici terapeutici significativi.

La motivazione di tale deroga dovrà basarsi su un esame dettagliato dei metodi terapeutici esistenti. Si può fare riferimento all'analisi di cui al punto 2.3.3.

In particolare, laddove i medicinali esistenti siano autorizzati per uso pediatrico, i richiedenti che intendono chiedere una deroga su questa base dovranno indicare in modo dettagliato i motivi per cui il nuovo prodotto sarebbe privo di effetti benefici significativi rispetto alle terapie esistenti.

2.5. Parte D: Proposta di piano d'indagine pediatrica

La parte D dovrà essere imperniata sullo sviluppo del medicinale per la popolazione pediatrica. Sebbene i richiedenti possano discutere di possibili alternative, non è necessario proporre sviluppi alternativi distinti nella domanda.

2.5.1. Dati esistenti e strategia generale proposta per lo sviluppo pediatrico

2.5.1.1. Indicazione per un piano d'indagine pediatrica

L'indicazione per il PIP dovrà essere descritta per le sottopopolazioni pediatriche inserite nel piano d'indagine pediatrica. In questa parte si dovrà precisare se il medicinale è destinato alla diagnosi, alla prevenzione o al trattamento delle affezioni in questione.

2.5.1.2. Sottopopolazioni pediatriche selezionate

Dovrà essere giustificata 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. Oltre all'età, la classificazione della popolazione pediatrica potrà essere basata su altre variabili, quali l'età di gestazione, le fasi di sviluppo puberale, il genere e la funzione renale.

2.5.1.3. 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, degli studi clinici portati a termine sugli adulti e dei risultati, se disponibili. Inoltre dovrà essere fornito un breve riepilogo degli studi previsti sugli adulti. Tali informazioni possono essere fornite sotto forma di tabelle.

Non è necessario presentare i rapporti completi sugli studi clinici e non clinici portati a termine; saranno sufficienti una sintesi dei risultati e un esame delle implicazioni per lo sviluppo pediatrico. I rapporti completi dovranno essere resi disponibili su richiesta. La domanda dovrà tenere conto dell'insieme di tutti gli orientamenti e pareri scientifici esistenti e dei PIP pubblicati dall'Agenzia, e dovrà giustificare qualsiasi divergenza riguardo allo sviluppo pediatrico.

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 i rapporti sull'uso al di fuori delle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, su errori terapeutici, su esposizioni accidentali o su effetti di classe conosciuti.

2.5.2. Sviluppo della formulazione pediatrica

2.5.2.1. Strategia generale

Questa sezione dovrà trattare aspetti selezionati correlati alla somministrazione del medicinale alle sottopopolazioni pediatriche interessate.

Al fine di determinare quali possano essere le misure pertinenti nel quadro della strategia proposta, dovranno essere consultati gli orientamenti in materia di sviluppo farmaceutico⁽¹⁾.

L'aggiunta di un'indicazione pediatrica può dare luogo alla necessità di una forma farmaceutica adeguata all'età, ad esempio sotto forma dispersibile piuttosto che in compresse grandi, o in una mini-compresa con nuovo dosaggio, giacché la forma farmaceutica, gli eccipienti o il dosaggio esistenti potrebbero essere inappropriati per l'uso in una parte o nella totalità delle popolazioni pediatriche interessate. Ciò significa che nel PIP dovrà essere discussa l'adeguatezza della formulazione, del dosaggio e della forma farmaceutica esistenti. Possono essere prese in considerazione le differenze etniche o culturali per quanto riguarda l'accettabilità, la via di somministrazione, le forme di dosaggio e gli eccipienti accettabili in relazione alle caratteristiche specifiche del prodotto.

⁽¹⁾ Cfr. Guideline for pharmaceutical development of medicines for paediatric use, disponibile all'indirizzo www.ema.europa.eu

L'analisi dovrà tener conto dello sviluppo farmaceutico esistente o proposto del prodotto e affrontare questioni critiche quali:

- la necessità di una formulazione, una forma farmaceutica, un dosaggio o una via di somministrazione specifici rispetto alle sottopopolazioni pediatriche/fasce di età scelte e i vantaggi della formulazione, della forma farmaceutica, del dosaggio o della via di somministrazione selezionati,
- i potenziali problemi in relazione agli eccipienti e i loro livelli di esposizione (previsti) da utilizzare nella popolazione pediatrica,
- la somministrazione del medicinale alle sottopopolazioni pediatriche (ad esempio accettabilità, uso di dispositivi di somministrazione specifici, possibilità di mescolare il medicinale con prodotti alimentari),
- la precisione della somministrazione e/o precisione della dose per ogni forma farmaceutica, per quanto riguarda la dose pediatrica prevista e la fascia di età indicata; e
- i tempi previsti per lo sviluppo di una forma farmaceutica/formulazione adatta all'età, se necessario.

Qualora fosse impossibile, in base a motivazioni scientifiche, sviluppare una forma farmaceutica/formulazione adeguata ed accettabile per un impiego pediatrico su scala industriale, il richiedente dovrà precisare in che modo intende agevolare una preparazione a livello industriale o estemporanea di una singola formulazione pediatrica pronta per l'uso.

2.5.2.2. Sintesi di tutte le misure previste e/o in corso nello sviluppo farmaceutico

La domanda dovrà contenere, sotto forma di tabelle, l'elenco delle misure previste e/o in corso e gli studi volti ad affrontare le questioni discusse al punto 2.5.2.1, che dovrà comprendere gli elementi fondamentali proposti, se pertinente e in conformità dell'allegato dei presenti orientamenti, e dovrà essere presentato utilizzando l'apposito modulo pubblicato dall'Agenzia.

Se la strategia prevede la creazione di una forma farmaceutica, formulazione, dosaggio o nuova via di somministrazione adatta all'età, potrebbero rendersi necessari studi di sviluppo farmaceutico più approfonditi. Fra le misure proposte di particolare pertinenza per lo sviluppo di medicinali pediatrici vi sono:

- la compatibilità con i sistemi amministrativi pediatrici, come ad esempio i dispositivi medici; e
- il mascheramento del sapore e l'accettabilità (compresa la palatabilità).

2.5.3. Studi non clinici

2.5.3.1. Strategia generale

Questa sezione dovrà esaminare la strategia di sviluppo non clinico necessaria a sostenere l'uso pediatrico in aggiunta 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.

Nell'esaminare gli studi non clinici si dovrà fare riferimento, se necessario, agli orientamenti in materia di sviluppo non clinico.

Lo sviluppo non clinico standard non dovrà essere presentato o esaminato a meno che non aggiunga informazioni pertinenti per lo sviluppo pediatrico e non sia contemplato altrove (ad esempio nel dossier per lo sperimentatore allegato).

Occorre esaminare i seguenti aspetti, anche in considerazione degli orientamenti scientifici esistenti:

a) farmacologia:

- la necessità di un «proof of concept» per l'uso nelle popolazioni pediatriche, ad esempio l'uso di modelli non clinici *in vitro* e/o *in vivo*,
- la necessità di studi farmaco-dinamici (ad esempio, per stabilire una correlazione di dosaggio per un endpoint farmaco-dinamico, se esiste un modello animale affidabile per giustificare la scelta delle specie più adeguate ai fini di eventuali studi su animali giovani); e
- la necessità di eventuali dati farmacologici concernenti la sicurezza con pertinenza pediatrica (studi che utilizzano modelli non clinici *in vitro* e/o *in vivo* per analizzare funzioni specifiche del sistema fisiologico),

b) tossicologia:

- la necessità di condurre studi sulla tossicità al fine di trattare endpoint specifici, quali ad esempio la neurotossicità, l'immunotossicità e la nefrotossicità in una particolare fase dello sviluppo.

2.5.3.2. Riepilogo di tutti gli studi non clinici previsti e/o in corso

Dovrà essere fornito un elenco sotto forma di tabella con gli studi non clinici proposti, inclusi gli elementi fondamentali proposti per gli studi non clinici, se pertinenti e in conformità dell'allegato dei presenti orientamenti, che dovrà essere presentato utilizzando l'apposito modulo pubblicato dall'Agenzia.

2.5.4. Studi clinici pediatrici

2.5.4.1. Strategia generale

Questa sezione dovrà analizzare e giustificare la strategia in materia di sviluppo pediatrico clinico in relazione allo sviluppo negli adulti, se del caso, ai dati esistenti e al potenziale di estrapolazione. Vi dovranno rientrare solo i punti salienti del piano di studio e la presentazione dei punti di forza, dei vantaggi e degli svantaggi dello sviluppo clinico proposto. Se del caso, può essere presa in considerazione l'estensione delle sperimentazioni sugli adulti ai pazienti pediatrici (ad esempio gli adolescenti).

In tale sezione la domanda dovrà inoltre:

- esaminare l'estrapolazione parziale o completa dei dati relativi ad adulti verso i pazienti pediatrici e tra sottopopolazioni pediatriche,
- spiegare la correlazione (in termini di studi comuni, dati e calendario) tra lo sviluppo negli adulti e nelle popolazioni pediatriche,
- qualora l'estrapolazione sia una componente sostanziale dello sviluppo proposto, descrivere uno specifico studio di estrapolazione con un protocollo definito nell'elenco delle misure; e
- se necessario, contenere un'analisi delle modalità di determinazione e verifica del dosaggio nei bambini piccoli e molto piccoli.

Le sperimentazioni dovrebbero essere effettuate 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.

2.5.4.2. Studi farmaco-cinetici/farmaco-dinamici pediatrici

Se pertinenti, si dovrà tenere conto dei seguenti aspetti:

a) studi farmaco-dinamici:

- differenze farmaco-dinamiche tra popolazioni adulte e pediatriche (ad esempio, influenza della maturazione dei recettori e/o dei sistemi),
- uso di modellizzazione farmaco-dinamica e simulazioni di sperimentazioni cliniche,
- esame dei biomarcatori per la farmaco-cinetica/farmaco-dinamica; e
- ricorso all'approccio farmaco-dinamico, in particolare laddove la farmacocinetica non è misurabile; e

b) studi farmaco-cinetici:

- possibilità di utilizzare un campionamento farmaco-cinetico ridotto,
- uso di modellizzazione farmaco-dinamica e simulazioni di sperimentazioni cliniche,
- uso della farmaco-cinetica rispetto alle popolazioni,
- discussione riguardo alle fasce d'età per le quali si impongono studi più completi, ad esempio in caso di probabile elevata variabilità cinetica e
- farmacogenetica.

2.5.4.3. Studi sull'efficacia e sulla sicurezza clinica

Se del caso, si dovranno esaminare anche i seguenti aspetti:

- la necessità di condurre studi specifici sui dosaggi,
- l'efficacia e/o sicurezza degli endpoint selezionati (primari, secondari) in ciascuna delle sottopopolazioni pediatriche interessate,
- 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 impostazioni di studi alternative, la potenziale necessità di studi sulla sicurezza a breve e lungo termine nonché i rischi differenziali per fascia d'età,
- questioni correlate alla fattibilità degli studi proposti (ad esempio, capacità di reclutamento),
- eventuali problematiche connesse agli effetti a lungo termine sulla sicurezza o sull'efficacia nella popolazione pediatrica; e
- misure specifiche proposte per proteggere la popolazione pediatrica coinvolta nello sviluppo, ad esempio l'utilizzo di metodi meno invasivi.

2.5.4.4. Sintesi di tutti gli studi clinici pediatrici previsti e/o in corso

Dovrà essere fornito un elenco sotto forma di tabella con gli studi clinici proposti, inclusi gli elementi fondamentali proposti per gli studi clinici, se pertinenti e in conformità dell'allegato dei presenti orientamenti, che dovrà essere presentato utilizzando l'apposito modulo pubblicato dall'Agenzia.

La tabella dovrà proporre un calendario per l'avvio e il completamento di ogni studio, comprese specifiche date (mese e anno) o intervalli fino a sei mesi, e specificare se il differimento è chiesto per l'avvio e/o il completamento di ciascuna misura. In alternativa, il calendario previsto per l'avvio può essere collegato al completamento di uno studio negli adulti («x mesi dopo il completamento dello studio y») o a una misura contenuta nel PIP.

Gli studi clinici sono considerati portati a termine alla data dell'ultima visita dell'ultimo soggetto dello studio o in un momento successivo definito nel protocollo. È opportuno che le date proposte nella tabella tengano conto del tempo necessario per completare, analizzare ed esporre gli studi alle autorità competenti.

2.5.4.5. Informazioni dettagliate in merito agli studi clinici pediatrici previsti e/o in corso

Per agevolare l'esame della proposta di programma di sviluppo il richiedente può, in aggiunta agli elementi fondamentali proposti, fornire informazioni più dettagliate quali una sintesi del protocollo dello studio (o l'intero protocollo, se disponibile).

Ulteriori informazioni, se disponibili e pertinenti per la fase di sviluppo del prodotto, dovranno essere fornite in merito ai seguenti aspetti:

- motivazione del tipo di studio, dell'impostazione dello studio e della metodologia,
- motivazione della dose del prodotto proposto e relativa posologia, e il tipo di controllo (ad esempio placebo o controllo attivo con il dosaggio da utilizzare),
- descrizione del calcolo delle dimensioni/potenza del campione (se pertinente; con la portata degli effetti prevista nei bambini) utilizzato per determinare la proposta riguardo al numero di soggetti (maschi/femmine). Tale analisi dovrà contenere, ove possibile, un'analisi di sensibilità (una tabella con le diverse ipotesi e parametri statistici e le dimensioni del campione conseguenti),
- motivazione delle fasce d'età o sottopopolazioni pertinenti oggetto dello studio (e dello scaglionamento dell'inclusione ove applicabile),
- motivazione della durata proposta del trattamento (e durata dell'osservazione post-terapeutica se inclusa nello studio),
- motivazione dei criteri principali d'inclusione/esclusione,

- motivazione della scelta dei parametri/endpoint di risultato (primari, secondari),
- motivazione e, se necessario, descrizione dei metodi statistici più dettagliata di quella contenuta negli elementi fondamentali; e
- discussione delle opzioni in caso di problemi di reclutamento.

2.5.5. *Altri studi*

Qualora della proposta di PIP facciano parte studi di estrapolazione e/o modellizzazione e simulazione, dovrà essere fornita una tabella con l'elenco degli studi proposti. Ciò dovrà comprendere gli elementi fondamentali proposti, se pertinenti e in conformità dell'allegato dei presenti orientamenti, che dovrà essere presentato utilizzando l'apposito modulo pubblicato dall'Agenzia.

Tali altri studi sono considerati portati a termine nel momento del completamento del relativo rapporto.

2.6. **Parte E: Richiesta di differimento**

Se non è previsto che uno studio o altra misura dal PIP sia avviato o portato a termine prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio corrispondenti negli adulti, può essere richiesto un differimento. Le richieste di differimento dovranno essere giustificate da motivi scientifici e tecnici oppure attinenti alla salute pubblica.

Conformemente al regolamento pediatrico sarà concesso un differimento 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.

Con riferimento al calendario nella parte D, qualsiasi domanda di differimento dell'inizio o del completamento di studi o altre misure dovrà precisare a quale studio/misura si riferisce il calendario di differimento.

Per i calendari, dovranno essere indicati mesi e anni specifici o intervalli fino a sei mesi; i calendari previsti per l'avvio possono essere espressi in rapporto allo sviluppo negli adulti.

Si dovrà attribuire particolare importanza al calendario delle misure in relazione allo sviluppo negli adulti, come previsto ad esempio nella linea guida E11 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH).

2.7. **Parte F: Allegati**

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

- riferimenti (vale a dire letteratura pubblicata),
- il dossier per lo sperimentatore (ultima versione) e il protocollo degli studi elencati,
- la versione più recente della sintesi delle caratteristiche del prodotto approvato e il piano di gestione dei rischi per un prodotto già autorizzato,
- il numero di riferimento o una copia di tutte le consulenze scientifiche di rilevanza per lo sviluppo pediatrico (farmaceutiche, non cliniche e cliniche) fornite dall'Agenzia,
- una copia di tutte le consulenze scientifiche di rilevanza per lo sviluppo pediatrico (farmaceutiche, non cliniche e cliniche) fornite da un'autorità nazionale competente;
- una copia di eventuali richieste scritte della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti d'America e/o di eventuali consulenze/decisioni/pareri relativi a informazioni pediatriche fornite da agenzie normative esterne all'UE,
- una copia di tutte le decisioni della Commissione circa la qualifica di medicinale orfano; e
- il numero di riferimento o una copia di eventuali precedenti decisioni dell'Agenzia in materia di PIP o pareri negativi del comitato pediatrico riguardo a tali piani.

2.8. Modifica di un piano d'indagine pediatrica approvato

L'articolo 22 del regolamento pediatrico prevede che un piano approvato possa essere modificato se necessario. Tali modifiche sono necessarie quando gli elementi fondamentali del PIP non sono eseguibili o non sono più adeguati. Una richiesta di modifica di un PIP approvato non è necessaria se la modifica riguarda solo gli aspetti di uno studio o una misura che non trovano riscontro in alcun elemento fondamentale approvato.

I richiedenti dovranno spiegare la mancanza di adeguatezza o il problema di fattibilità alla base di ciascun elemento fondamentale per il quale è richiesta la modifica e discutere se ciò vada affrontato con una modifica, una deroga o un differimento. Dovrà essere fornita una valutazione dell'effetto che si avrebbe sia facendo che omettendo di fare la modifica proposta.

La presentazione di una domanda di modifica del PIP risulterà particolarmente importante nel caso in cui le nuove informazioni possano incidere sulla natura o sulle scadenze per il completamento di uno degli elementi fondamentali della decisione dell'Agenzia relativa al PIP.

Le domande di modifica devono seguire la stessa struttura delle domande iniziali, ma devono essere completate unicamente le sezioni pertinenti per il cambiamento. Le domande devono essere accompagnate da una sintesi della domanda di non più di 500 parole.

3. SVOLGIMENTO DELLA VERIFICA DELLA CONFORMITÀ

A norma degli articoli 23 e 24 del regolamento pediatrico, la conformità al PIP approvato è verificata in varie fasi dalle competenti autorità nazionali o dall'Agenzia:

- a norma dell'articolo 23, può essere necessario verificare la conformità come parte della convalida delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio, delle loro proroghe o modificazioni che rientrano tra gli obblighi di cui agli articoli 7, 8 o 30. In caso di non conformità la domanda non viene convalidata,
- la convalida della domanda può non richiedere una procedura di verifica della conformità se nessuno degli studi o delle altre misure del PIP approvato presenta un calendario per il completamento che precede la data di presentazione della domanda; e
- ai sensi dell'articolo 24, 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; il medicinale non può beneficiare dei premi e degli incentivi di cui agli articoli 36, 37 e 38.

La verifica della conformità prima o al momento della convalida di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è di particolare importanza. L'articolo 23 prevede che il comitato pediatrico possa, su richiesta, emettere un parere sulla conformità e chiarisce chi può richiedere tale parere e quando. Per esempio, l'Agenzia o le autorità nazionali competenti possono chiedere un parere nel corso della convalida di una domanda. A norma dell'articolo 23, paragrafo 3, secondo comma, gli Stati membri devono tenere conto del parere del comitato pediatrico.

Le verifiche della conformità stabiliranno se:

- i documenti presentati conformemente all'articolo 7, paragrafo 1, contengono tutte le sottopopolazioni pediatriche,
- per le domande rientranti nel campo d'applicazione dell'articolo 8 del regolamento pediatrico, i documenti presentati conformemente all'articolo 7, paragrafo 1, contengono le nuove indicazioni, forme farmaceutiche e vie di somministrazione; e
- tutte le misure di un PIP approvato sono state eseguite in conformità agli elementi fondamentali indicati nella decisione di approvazione del PIP.

Gli studi o altre misure la cui conformità è verificata sono quelli che fanno parte dell'indicazione riguardante l'indicazione per cui viene presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e che dovevano essere portati a termine al momento della presentazione. Qualora il campo di applicazione della domanda sia, in via eccezionale, coperto da più di un PIP, sarà verificata la conformità di tutti i PIP interessati.

Ogni necessaria modifica del PIP dovrebbe essere effettuata prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o di modificazione.

Al fine di agevolare il lavoro delle autorità competenti e, se del caso, del comitato pediatrico nel giungere a una decisione riguardo alla conformità, i richiedenti sono invitati a presentare una relazione di conformità al momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, di estensione o di modificazione. Inoltre, per i prodotti autorizzati a livello nazionale, i richiedenti devono presentare la più recente decisione completa dell'Agenzia (che include il parere con gli elementi fondamentali e la relazione di sintesi) alle competenti autorità nazionali interessate.

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. 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.

Dovrà essere inclusa una tabella distinta che riepiloghi la posizione del richiedente rispetto alla conformità con gli elementi fondamentali nonché, se presentata insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, contenente, per ciascun elemento fondamentale del PIP, un rinvio alla relativa posizione nel modulo pertinente della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Qualora un PIP sia stato modificato, la tabella dovrà essere basata sulla decisione dell'Agenzia più recente.

È importante sottolineare che:

- l'autorità competente in materia o l'Agenzia procede a una verifica dettagliata di ciascun elemento fondamentale del PIP approvato rispetto agli elementi effettivamente presentati,
- i richiedenti di autorizzazione all'immissione in commercio o della modificazione dovranno conformarsi a ciascuno di tali elementi fondamentali,
- deviazioni di minore entità dagli elementi fondamentali richiesti dall'autorità competente che ha autorizzato lo studio non dovrebbero pregiudicare la conformità; e
- quando nella decisione dell'Agenzia sono usate espressioni quali «potrebbe» o «come ad esempio», la conformità potrebbe essere confermata anche se le misure in questione non venissero rispettate come suggerito.

Qualora solo alcune delle misure di cui alla decisione dell'Agenzia risultassero ottemperate al momento della presentazione della domanda, l'Agenzia o il comitato pediatrico fornirà al richiedente un documento che conferma la conformità o meno di tali misure. Se la conformità non è confermata, i motivi saranno esposti in dettaglio in una relazione.

La verifica della conformità di cui all'articolo 23 lascia impregiudicata la possibilità che l'autorità competente concluda, nel corso della valutazione scientifica di una domanda valida, che gli studi non sono conformi al PIP approvato.

La dichiarazione di conformità andrà inclusa nell'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciò può essere fatto includendola insieme ad altre informazioni tecniche che fanno parte dell'autorizzazione all'immissione in commercio («fascicolo tecnico»), nel qual caso le autorità nazionali competenti, o l'Agenzia nel caso di modificazioni o proroghe di autorizzazioni all'immissione in commercio centralizzate, deve confermare al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che il controllo è stato effettuato.

Qualora le misure in un PIP non contengano studi avviati prima dell'entrata in vigore del regolamento pediatrico (vale a dire il 26 gennaio 2007), la dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3, reciterà come segue:

«Lo sviluppo di questo prodotto è conforme a tutte le misure del piano d'indagine pediatrica approvato [numero di riferimento]. Tutti gli studi sono stati effettuati successivamente all'entrata in vigore del regolamento (CE) n. 1901/2006».

Qualora le misure in un PIP contengano studi avviati prima dell'entrata in vigore del regolamento pediatrico, la dichiarazione di conformità reciterà come segue:

«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. CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELL'IMPORTANZA DEGLI STUDI A NORMA DELL'ARTICOLO 45, PARAGRAFO 3, DEL REGOLAMENTO PEDIATRICO

4.1. Contesto

Per beneficiare dei premi e degli incentivi di cui agli articoli 36, 37 e 38 del regolamento pediatrico, i PIP che comprendono studi avviati e/o portati a termine prima della sua entrata in vigore devono includere studi «importanti» avviati e/o portati a termine dopo tale data (cfr. articolo 45, paragrafo 3). La dichiarazione di conformità di cui all'articolo 28, paragrafo 3 del regolamento indicherà se gli studi sono considerati «importanti» ai sensi dell'articolo 45, paragrafo 3.

Uno studio sarà considerato portato a termine dopo l'entrata in vigore del presente regolamento se la data dell'ultima visita dell'ultimo paziente è posteriore a tale data. I prolungamenti aperti degli studi, consistenti nel mantenimento del trattamento nei confronti dei pazienti, 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.

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

L'Agenzia o le autorità competenti valuteranno caso per caso l'importanza di ciascuno studio proposto in un PIP. 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:

- a) studi di efficacia comparata (controllo randomizzato/attivo o placebo),
- b) studi specifici sui dosaggi,
- c) 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),
- d) 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,
- e) studi clinici farmaco-cinetici/farmaco-dinamici, 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 sperimentazione su scala maggiore.

Per essere considerati importanti, gli studi dovrebbero normalmente riguardare diverse sottopopolazioni pediatriche, a meno che non sia stata accordata una deroga. Tuttavia, gli studi condotti su una sola sottopopolazione pediatrica possono essere considerati importanti se:

- sono sufficientemente ampi; o
- contribuiscono in maniera significativa alle terapie per i bambini; o
- sono svolti in 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 considerato importante.

ALLEGATO

Elementi fondamentali

1. Studi sullo sviluppo delle formulazioni pediatriche:
 - a) Forma farmaceutica, formulazione, dosaggio, via di somministrazione per lo sviluppo per uso pediatrico
 - b) Calendario per il completamento
2. Studi non clinici:
 - a) Tipo di studio
 - b) Obiettivo e risultato
 - c) Sistema di prova
 - d) Via di somministrazione e dosi
 - e) Durata del dosaggio
 - f) Calendario per il completamento
3. Studi clinici pediatrici:
 - a) Tipo di studio
 - b) Impostazione dello studio e controllo
 - c) Obiettivi principali
 - d) Popolazione di studio e sottopopolazioni pediatriche in cui sarà realizzato lo studio (con i principali criteri di inclusione e di esclusione)
 - e) Numero minimo di partecipanti allo studio
 - f) Formulazione pediatrica utilizzata nello studio, range di dosi, trattamenti, via di somministrazione
 - g) Durata minima dello studio
 - h) Endpoint primario (e principali endpoint secondari) e momento della valutazione
 - i) Piano statistico
 - j) Calendario per il completamento
4. Studi di modellizzazione e simulazione:
 - a) Obiettivo e descrizione del modello
 - b) Dati da utilizzare per costruire il modello
 - c) Metodologia e software
 - d) Co-variate
 - e) Qualifica del modello
 - f) Calendario per il completamento

5. Studi di estrapolazione:

- a) Tipo di studio e impostazione
- b) Obiettivo
- c) Metodologia
- d) Popolazione e sottopopolazioni di studio
- e) Numero minimo di partecipanti allo studio
- f) Calendario per il completamento

Gli elementi fondamentali non dovranno contenere informazioni non necessarie. A seconda delle specificità della domanda, può non essere necessario affrontare tutti gli elementi fondamentali in ogni misura/studio. In casi debitamente giustificati, possono essere richiesti ulteriori elementi fondamentali. Questo può applicarsi in particolare ai medicinali qualificati come orfani, ai medicinali per terapie avanzate, ai medicinali immunologici, ai radiofarmaci e ai medicinali a base di sangue umano o plasma.
