

II

(Comunicaciones)

COMUNICACIONES PROCEDENTES DE INSTITUCIONES Y ÓRGANOS DE LA
UNIÓN EUROPEA

COMISIÓN

Comunicación de la Comisión — Normas de aplicación relativas al formato y al contenido que deberán respetar las solicitudes de aprobación o modificación de un plan de investigación pediátrica y las solicitudes de dispensas o aplazamientos, así como relativas al funcionamiento del control de la conformidad y a los criterios de evaluación de estudios significativos

(2008/C 243/01)

1. INTRODUCCIÓN

El Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004 ⁽¹⁾ (denominado en lo sucesivo «el Reglamento pediátrico») entró en vigor el 26 de enero de 2007. Con el Reglamento pediátrico se pretende facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico, velar por que dichos medicamentos sean fruto de una investigación de calidad y estén específicamente autorizados para su administración a la población pediátrica, y mejorar la información disponible sobre el uso de medicamentos en las distintas poblaciones pediátricas. Estos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos para otros grupos de edad de la población.

Para alcanzar estos objetivos, el Reglamento pediátrico impone a la industria farmacéutica determinados requisitos en la fase de desarrollo de los medicamentos, a la par que le ofrece recompensas si cumple plenamente los requisitos de estudios con niños. El Reglamento pediátrico crea un nuevo tipo de autorización de comercialización, la autorización de comercialización para uso pediátrico (ACUP), como incentivo para desarrollar medicamentos pediátricos sin protección de patentes. El Reglamento pediátrico también crea un marco para gestionar su operación, en el que figura el comité pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos (en lo sucesivo, «la Agencia»).

De conformidad con el artículo 10 del Reglamento pediátrico, por la presente se establecen las normas de aplicación relativas al formato y al contenido que deberán respetar las solicitudes de

aprobación o modificación de un plan de investigación pediátrica y las solicitudes de dispensas o aplazamientos. También se establecen las normas de aplicación relativas al funcionamiento del control de la conformidad mencionado en el artículo 23 y en el artículo 28, apartado 3, del Reglamento pediátrico ⁽²⁾. Por último, de conformidad con el artículo 45, apartado 4, del Reglamento pediátrico, se establecen criterios de evaluación de la significación de estudios empezados antes y acabados después de la entrada en vigor del Reglamento pediátrico ⁽³⁾.

Las definiciones pertinentes a las presentes normas proceden de la Directiva 2001/83/CE, la Directiva 2001/20/CE, el Reglamento (CE) n° 141/2000 y del propio Reglamento pediátrico. Además, se emplean aquí los siguientes términos y definiciones.

- a) **afección**: cualquier desviación de la estructura o la función normal del cuerpo, que se manifiesta por un conjunto característico de signos y síntomas (en su caso más típico, una enfermedad o un síndrome específicos reconocidos);
- b) **indicación del plan de investigación pediátrica**: la indicación pediátrica propuesta en un plan pediátrico de investigación, y en el momento de su presentación. Deberá especificar si el medicamento se destina al diagnóstico, a la prevención o al tratamiento de una afección;

⁽²⁾ El artículo 10 del Reglamento pediátrico establece: «La Comisión, en consulta con los Estados miembros, la Agencia y demás partes interesadas, establecerá las normas de aplicación relativas al formato y al contenido que deberán respetar las solicitudes de aprobación o modificación de un plan de investigación pediátrica y las solicitudes de dispensas o aplazamientos para poder considerarse válidas, así como las relativas al funcionamiento del control de la conformidad con arreglo al artículo 23 y al artículo 28, apartado 3».

⁽³⁾ El artículo 45, apartado 4, del Reglamento pediátrico establece: «En consulta con la Agencia, la Comisión elaborará orientaciones para el establecimiento de criterios de evaluación sobre la pertinencia de los estudios realizados de acuerdo con el apartado 3».

⁽¹⁾ DO L 378 de 27.12.2006, p. 1.

- c) **indicación terapéutica propuesta:** la indicación terapéutica para adultos o niños según lo indicado en el plan de investigación pediátrica en el momento de su presentación;
- d) **indicación terapéutica concedida:** la indicación terapéutica para adultos o niños que figura en la autorización de comercialización. Es el resultado de la evaluación de los datos de calidad, seguridad y eficacia presentados con la solicitud de autorización de comercialización;
- e) **medidas** (en el sentido del artículo 15, apartado 2, del Reglamento pediátrico): estudios, ensayos, datos y desarrollo farmacéutico propuestos para generar la nueva información científica que conduzca a los datos necesarios para determinar en qué condiciones puede autorizarse un medicamento para tratar a la población pediátrica, con inclusión de la formulación apropiada a las edades de todos los subgrupos de la población pediátrica destinataria, de acuerdo con el plan de investigación pediátrica.

2. SECCIÓN 1: FORMATO Y CONTENIDO QUE DEBERÁN RESPETAR LAS SOLICITUDES DE APROBACIÓN O MODIFICACIÓN DE UN PLAN DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA Y LAS SOLICITUDES DE DISPENSAS O APLAZAMIENTOS

2.1. Principios generales y formato

Se reconoce que la cantidad disponible de información pertinente para las solicitudes de aprobación o modificación de un plan de investigación pediátrica y las solicitudes de dispensas o aplazamiento diferirán sustancialmente en función de que el medicamento se encuentre en sus primeras fases de desarrollo clínico o tenga ya una autorización de comercialización y se esté investigando para usos nuevos o ampliados. Dado que hay que utilizar el mismo formato para solicitudes de planes de investigación pediátrica, dispensas y aplazamientos independientemente de la fase de desarrollo del medicamento, no siempre será posible dar información completa en todas las secciones de la solicitud. En tal caso, en la correspondiente sección deberá indicarse que faltan datos o información. Sin embargo, cuando se disponga de ella, deberá indicarse en la solicitud toda información pertinente para la evaluación del plan de investigación pediátrica, la dispensa o el aplazamiento, tanto si es favorable como si es desfavorable para el medicamento. Se incluyen aquí detalles de cualquier prueba tóxica-farmacológica, estudio o ensayo clínico incompletos o interrumpidos, relativos al medicamento, o ensayos finalizados relativos a indicaciones distintas a las cubiertas por la solicitud.

Debe utilizarse el mismo formato para solicitudes de planes de investigación pediátrica, dispensas y aplazamientos, o para una combinación de los mismos. Las diversas partes del formulario permiten cumplimentar los diversos tipos de solicitud, del siguiente modo:

- Parte A: información administrativa y del medicamento,
- Parte B: desarrollo global del medicamento, incluida la información sobre las afecciones,
- Parte C: solicitudes de dispensa a un medicamento específico,
- Parte D: plan de investigación pediátrica,
- Parte E: solicitudes de aplazamiento,

— Parte F: anexos.

Dado que hay que utilizar el mismo formato de solicitud, algunas secciones del formulario no serán aplicables a determinados tipos de solicitud.

Una sola solicitud debe abarcar a todos los subsectores de la población pediátrica, de conformidad con el artículo 7, apartado 2, del Reglamento pediátrico, mediante una dispensa o un plan de investigación pediátrica (con o sin aplazamiento). Las solicitudes relativas a medicamentos que entran en el ámbito del artículo 8 del Reglamento pediátrico deben cubrir las indicaciones, formas farmacéuticas y vías de administración existentes y nuevas. En este caso, la solicitud debe incluir un plan de investigación pediátrica completo. Del mismo modo, cuando se pretenden desarrollar simultáneamente varias indicaciones, la solicitud debe incluir un único plan de investigación pediátrica completo.

En el artículo 2 del Reglamento pediátrico se define la población pediátrica como «el sector de la población cuya edad se encuentra entre el nacimiento y los 18 años». Por ello se entiende «hasta los 18», pero sin incluir a los de 18 años. La población pediátrica abarca varios subgrupos, que están definidos, por ejemplo, en directrices internacionales ⁽¹⁾: prematuros y recién nacidos, de 0 a 27 días; lactantes, de 1 mes a 23 meses; niños, de 2 años a 11 años; y adolescentes, de 12 a 18 años. Sin embargo puede aceptarse una clasificación en otros subgrupos, si se considera más apropiada, pero es una opción que deberá explicarse y justificarse.

Se insta a quienes elaboran planes pediátricos de investigación, con vistas a autorizaciones de comercialización para uso pediátrico, a que consideren si puede haber indicación terapéutica del medicamento para cada subgrupo de población pediátrica.

Para facilitar la presentación práctica de solicitudes, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha puesto en línea formularios que siguen la estructura de las presentes normas de aplicación: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>

2.2. Parte A: información administrativa y sobre el medicamento

Se reconoce que en una fase temprana de desarrollo del medicamento puede no ser posible dar respuestas completas a todas las secciones de la parte A de la solicitud. Sin embargo, todas las secciones de la parte A deben cumplimentarse y, si no se dispone de información, debe indicarse.

2.2.1. A.1: nombre o razón social y domicilio del solicitante y de la persona de contacto

Indicar el nombre y el domicilio del solicitante del plan de investigación pediátrica, la dispensa o el aplazamiento. El solicitante puede ser toda persona jurídica o física o una empresa establecida en el Espacio Económico Europeo. Indicar, si es diferente, la persona autorizada a comunicarse con la Agencia en nombre del solicitante durante el procedimiento, y después de la decisión de la Agencia.

⁽¹⁾ Directriz ICH E11, que puede consultarse en: www.ich.org

Teniendo en cuenta que las decisiones de la Agencia serán públicas, se pide al solicitante que indique un punto de contacto (teléfono, fax o correo electrónico) para las consultas de las partes interesadas, que la Agencia hará público junto con las decisiones.

Indíquese si el solicitante está calificado, conforme al Reglamento (CE) n° 2049/2005 de la Comisión ⁽¹⁾, como microempresa, pequeña o mediana empresa.

2.2.2. A.2: denominación de la sustancia activa

La sustancia activa debe indicarse mediante su denominación común internacional (DCI) recomendada, junto con su forma de sal o de hidrato, en su caso. Si todavía no se dispone de una DCI «recomendada», se indicará la DCI «propuesta». Si no existe DCI se usará el nombre de la Farmacopea Europea o, si la sustancia no figura en ella, el nombre común habitual. A falta de un nombre común, se indicará la designación científica exacta. Las sustancias que no tengan una designación científica se describirán indicando cómo y a partir de qué sustancias se prepararon, dando en su caso cualquier detalle pertinente. No podrá utilizarse un código de empresa o de laboratorio como único identificador de la sustancia activa.

Teniendo en cuenta el calendario de presentación de solicitudes, solo podrán indicarse denominaciones preliminares de la sustancia activa. En esta situación y en caso de que presente de nuevo la solicitud (por ejemplo, por modificación de un plan de investigación pediátrica), se sugiere registrar en el documento todos los cambios sucesivos de denominación.

2.2.3. A.3: tipo de producto

Se especificará el tipo de producto objeto de la solicitud (entidad química, producto biológico, vacuna, medicamento de terapia génica, medicamento de terapia celular somática, etc.). También se especificará, siempre que sea posible, el objetivo y el mecanismo farmacológico de acción. Se incluirán, cuando se les hayan asignado, el grupo farmacoterapéutico y el Código Anatómico Terapéutico Químico (ATC). En el caso de medicamentos aún no autorizados en la Comunidad, o de aquellos autorizados para los que se pretende desarrollar una nueva indicación, se especificarán las afecciones, tanto pediátricas como de adultos, que se pretenden diagnosticar, prevenir o tratar, según lo previsto en el momento de la presentación, con arreglo a un sistema acordado de clasificación, como la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10), de la Organización Mundial de la Salud.

2.2.4. A.4: detalles del medicamento

La información exacta que debe proporcionarse dependerá de si la solicitud es relativa a:

- 1) artículo 7 del Reglamento pediátrico: medicamento todavía no autorizado en la Comunidad (EEE);
- 2) artículo 8 del Reglamento de pediatría: medicamento autorizado en la Comunidad (EEE) y protegido por un certificado

complementario de protección o una patente calificada para la emisión del certificado complementario de protección; o bien

- 3) artículo 30 del Reglamento pediátrico: medicamento que se desarrolla con vistas a una autorización de comercialización para uso pediátrico.

Se proporcionará información sobre todas las diversas formulaciones en desarrollo de los medicamentos que se acojan a los artículos 7 u 8 del Reglamento pediátrico, con independencia de su futuro uso con niños. Además, en la sección A.6 se presentará información sobre las dosis, formas farmacéuticas y vías de administración autorizadas en el caso de solicitudes relativas a los medicamentos que se acojan al artículo 8. Se presentará información sobre las dosis, formas farmacéuticas y vías de administración propuestas en el caso de medicamentos que se desarrollen con vistas a la obtención de una autorización de comercialización para uso pediátrico.

2.2.5. A.5: información reglamentaria sobre ensayos clínicos relacionados con la afección y con el desarrollo para la población pediátrica

En esta sección se presentará, en forma de cuadros, la información reglamentaria sobre ensayos clínicos relacionados con la afección y con el desarrollo para la población pediátrica. Cuando se trate de ensayos clínicos realizados en el EEE, se presentará un cuadro de aquellos relativos a la afección en los niños, y también en adultos si es pertinente al desarrollo para la población pediátrica. Cuando los ensayos clínicos se lleven a cabo fuera del EEE, se presentará un cuadro de aquellos realizados únicamente con niños y pertinentes para la afección.

En la información que se proporcione sobre cada ensayo realizado, tanto en el EEE como fuera de él, debe figurar una declaración sobre si se llevó a cabo siguiendo los principios de buenas prácticas clínicas (BPC).

2.2.6. A.6: situación de la autorización de comercialización del medicamento

Se presentará, en forma de cuadros, la información sobre la situación de la autorización de comercialización del medicamento.

Para los medicamentos aún no autorizados y que se acogerán al artículo 7 del Reglamento pediátrico, se presentará la situación de la autorización de comercialización fuera del EEE.

Para los medicamentos que ya se comercializan, están protegidos por un certificado complementario de protección o una patente calificada para la emisión del certificado complementario de protección y se acogerán al artículo 8 del Reglamento pediátrico, se presentará la situación de la autorización de comercialización en el EEE; por lo que se refiere a la situación de la autorización fuera del EEE, únicamente se presentará la información relativa a las autorizaciones pediátricas.

⁽¹⁾ DOL 329 de 16.12.2005, p. 4.

Para los medicamentos desarrollados con vistas a la obtención de una autorización de comercialización para uso pediátrico, se presentará información sobre los medicamentos autorizados en el EEE que contengan la misma sustancia activa.

Hay que dar información precisa sobre toda medida reglamentaria que limite, por razones de seguridad, el uso del medicamento fuera del EEE. Esta información incluye toda retirada del medicamento, restricción de sus indicaciones o nueva contraindicación.

2.2.7. A.7: consejos de las autoridades reglamentarias en cuanto al desarrollo para la población pediátrica

Hay que comunicar al Comité Pediátrico todos los dictámenes, decisiones y consejos (también los científicos) de las autoridades competentes, en particular, de terceros países, relativos al desarrollo pediátrico del medicamento. Se incluye aquí toda solicitud escrita de información pediátrica procedente de un organismo reglamentario. En la parte A.10 de la solicitud se incluirá una copia de todos los documentos pertinentes.

2.2.8. A.8: estatuto de medicamento huérfano en el EEE

Conviene indicar claramente si una Decisión de la Comisión Europea ha designado el medicamento como medicamento huérfano. Se indicará en tal caso el número que figura en el Registro comunitario de medicamentos huérfanos. Deberá indicarse si se solicita la designación de medicamento huérfano y, si la solicitud está en curso, el número del procedimiento de designación de medicamento huérfano de la EMEA.

2.2.9. A.9: solicitud prevista de autorización de comercialización, ampliación de la gama o modificación

Se indicará la fecha prevista para la presentación de la solicitud de autorización de comercialización o, en su caso, de modificación, así como la manera en que se presentará la solicitud (procedimiento centralizado, de reconocimiento mutuo descentralizado). Para los medicamentos aún no autorizados y que se acogerán al artículo 7 del Reglamento pediátrico, se presentará la fecha en que terminarán los estudios farmacocinéticos con adultos.

2.2.10. A.10: documentación anexa, cuando proceda

Cuando se disponga de ellos, se anexarán a esta sección los documentos siguientes:

- la carta de autorización de la persona autorizada a comunicarse con la Agencia en nombre del solicitante,
- una copia de todo dictamen científico emitido por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA,
- una copia de todo dictamen científico emitido por cualquier autoridad nacional competente del EEE,
- una copia de cualquier solicitud escrita o de cualquier consejo, dictamen o decisión de la Agencia Estadounidense

del Medicamento (*Food and Drug Administration, FDA*) relativos a la información pediátrica emitida por un organismo reglamentario exterior al EEE,

- una copia de cualquier decisión de la Comisión sobre designación de medicamentos huérfanos,
- una copia de toda decisión anterior de la EMEA sobre un plan de investigación pediátrica o de cualquier dictamen negativo del Comité Pediátrico sobre dicho plan,
- una copia de un resumen de las características del producto recientemente aprobado en el EEE y que sea representativo.

2.2.11. A.11: cuadro de las traducciones de la decisión de la EMEA

Si la decisión de la EMEA se pide en una lengua oficial de la UE distinta del inglés, hay que indicar en esa lengua el nombre de la sustancia activa, la afección, la forma farmacéutica y la vía de administración.

2.3. Parte B: desarrollo global del medicamento, incluida la información sobre las afecciones

Para los medicamentos correspondientes a solicitudes que se acogerán a los artículos 7 y 8 del Reglamento pediátrico, conviene precisar en la parte B, para cada indicación y cada subconjunto de la población pediátrica, la manera en que se cumplirá lo dispuesto en los artículos 7 y 8. En esta parte se precisarán asimismo las enfermedades o afecciones pediátricas, las semejanzas que existen con las de los adultos y entre los distintos subconjuntos pediátricos, su prevalencia e incidencia, los métodos de diagnóstico y tratamiento y los tratamientos alternativos.

Si el medicamento se desarrolla únicamente para su uso pediátrico, tal vez no se disponga de alguna información exigida en la parte B, en cuyo caso conviene indicarlo claramente.

2.3.1. B.1: examen de las semejanzas y diferencias de la enfermedad o afección en las distintas poblaciones

Para cada enfermedad o afección para la que ya existe una indicación autorizada, o que es objeto de un nuevo desarrollo (es decir, un medicamento nuevo o una nueva indicación de un medicamento autorizado), en la solicitud debe indicarse si afecta a la población pediátrica. Se presentará una descripción de la enfermedad o afección para que puedan estudiarse las posibles diferencias o semejanzas entre:

- las poblaciones adulta y pediátrica,
- los distintos subconjuntos pediátricos.

Se hará hincapié en la gravedad de la enfermedad, su etiología, su epidemiología, sus manifestaciones clínicas y su pronóstico, así como sobre la fisiopatología en los subconjuntos pediátricos. Estos datos podrán proceder de publicaciones o libros de texto.

Se indicará la edad más temprana de aparición de las enfermedades o afecciones, o el grupo de edad afectado, y también, en la medida de lo posible, su incidencia o prevalencia en la Comunidad, en particular si se trata de una solicitud de dispensa a un medicamento específico destinado a subconjuntos pediátricos concretos. Estos datos podrán proceder de publicaciones, en su caso.

Se describirán brevemente las propiedades farmacológicas y el mecanismo de acción del medicamento. Se describirá cualquier diferencia o semejanza prevista del perfil de seguridad y eficacia (conocido o esperado) del medicamento, haciendo hincapié en la comparación entre:

- las poblaciones adulta y pediátrica,
- los distintos subconjuntos pediátricos.

2.3.2. B.2: métodos actuales de diagnóstico, prevención o tratamiento en las poblaciones pediátricas

Para cada enfermedad o afección para la que ya existe una indicación autorizada, o que es objeto de un nuevo desarrollo (es decir, un medicamento nuevo o una nueva indicación de un medicamento autorizado), se indicarán las posibilidades disponibles en la Comunidad para su diagnóstico, prevención y tratamiento, haciendo referencia a publicaciones científicas, médicas y demás información pertinente. También se incluirán métodos de tratamiento no autorizados, si representan la norma asistencial (por ejemplo, si se mencionan en directrices internacionalmente reconocidas en materia de tratamiento). Para facilitar su consulta, se presentarán en forma de cuadros.

Entre los tratamientos disponibles, en el caso de medicamentos autorizados y cuando la información sea accesible, la lista incluirá los autorizados por las autoridades nacionales de, al menos, un Estado miembro y los autorizados en el marco del procedimiento centralizado, de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004. Esta lista puede presentarse como cuadro sinóptico. Para que el Comité Pediátrico tenga una visión global de los medios existentes de diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección, se indicarán, si es posible, otros métodos de diagnóstico, prevención o tratamiento de la enfermedad o afección en cuestión, como intervenciones quirúrgicas, técnicas radiológicas, regímenes y medios físicos utilizados en la Comunidad. En este contexto, se indicarán los nombres comerciales de los productos sanitarios y sus usos aprobados. En el caso de los productos sanitarios que entran en el ámbito de la Directiva 93/42/CEE, la lista debe incluir todos aquellos comercializados de conformidad con esa Directiva y, en el caso de los productos implantables activos a los que sea aplicable la Directiva 90/385/CEE, aquellos comercializados o puestos en servicio de conformidad con dicha Directiva.

Si los métodos de diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección en cuestión figuran en el inventario de necesidades terapéuticas establecido con arreglo al artículo 43 del Reglamento pediátrico, esta información debe resaltarse claramente.

2.3.3. B.3: interés terapéutico importante o respuesta a una necesidad terapéutica

Con arreglo a lo dispuesto en el artículo 6, apartado 2 ⁽¹⁾, el artículo 11, apartado 1, letra c) ⁽²⁾, y el artículo 17, apartado 1 ⁽³⁾, del Reglamento pediátrico, el Comité Pediátrico examina si el uso del medicamento, como medicamento autorizado o mediante ensayos clínicos con niños, permite esperar un beneficio terapéutico importante para los niños o satisfacer una necesidad terapéutica pediátrica; esta evaluación es fundamental para determinar si un plan de investigación pediátrico recibe un dictamen favorable o si se concede una dispensa.

Para que el Comité Pediátrico pueda proceder a su evaluación, en la solicitud figurará la comparación entre el medicamento en cuestión y los métodos actuales de diagnóstico, prevención o tratamiento de las enfermedades o afecciones objeto de las indicaciones pediátricas previstas a las que se hace referencia en la sección B.2.

Al estudiar el beneficio terapéutico, el Comité Pediátrico tendrá en cuenta la naturaleza de la afección por tratar (diagnosticar o prevenir) y los datos disponibles sobre el medicamento en cuestión.

Sobre esta base, un beneficio terapéutico importante podría basarse en uno o más de los siguientes elementos:

- a) una expectativa razonable de que un medicamento, ya comercializado o nuevo, sea suficientemente seguro y eficaz para tratar un afección pediátrica para la que no haya en el mercado ningún medicamento pediátrico autorizado;
- b) una mejora prevista de la eficacia en una población pediátrica con relación a la norma asistencial actual de tratamiento, diagnóstico o prevención de la afección en cuestión;
- c) una mejora prevista de la seguridad, en cuanto a reacciones adversas o posibles errores de medicación, en una población pediátrica con relación a la norma asistencial actual de tratamiento, diagnóstico o prevención de la afección en cuestión;
- d) una mejora de la pauta o del método de administración (número de dosis diarias, administración oral o intravenosa, duración reducida del tratamiento) que conlleve una mejora de la seguridad, la eficacia o el cumplimiento terapéutico;
- e) la disponibilidad de una nueva formulación clínicamente apropiada para un determinado grupo de edad;

⁽¹⁾ «En el desempeño de sus funciones, el Comité Pediátrico estudiará si cabe esperar que los estudios propuestos ofrezcan beneficios terapéuticos significativos a la población pediátrica o satisfagan una necesidad terapéutica de dicha población».

⁽²⁾ Una razón de dispensa es «que el medicamento en cuestión no presenta una ventaja terapéutica significativa con respecto a los tratamientos pediátricos existentes».

⁽³⁾ El dictamen sobre un plan de investigación pediátrica indicará «... si los beneficios terapéuticos que se esperan justifican los estudios propuestos».

- f) la disponibilidad de conocimientos terapéuticos nuevos y clínicamente apropiados para administrar el medicamento a niños, que conlleve la mejora de la eficacia o la seguridad del medicamento en esta población;
- g) un mecanismo de acción diferente que pueda presentar ventajas para la población pediátrica en cuanto a la mejora de la eficacia o la seguridad;
- h) que los tratamientos existentes no sean satisfactorios, por lo que se necesiten métodos alternativos que ofrezcan un mejor equilibrio entre la utilidad y el riesgo;
- i) una mejora prevista de la calidad de vida del niño.

Dado que en una fase temprana de desarrollo del medicamento la experiencia de utilización del medicamento en niños puede ser inexistente o muy limitada, un interés terapéutico importante puede también basarse en hipótesis plausibles y bien justificadas. Para que el Comité Pediátrico pueda proceder a su evaluación, en la solicitud se expondrán dichas hipótesis con argumentos razonados y apoyadas por publicaciones pertinentes. Si en esta fase precoz del desarrollo de un medicamento no puede justificarse un interés terapéutico importante, el Comité Pediátrico estudiará la posibilidad de conceder una dispensa o un aplazamiento, según proceda.

Si la necesidad terapéutica figura en el inventario de necesidades terapéuticas establecido por el Comité Pediátrico con arreglo al artículo 43 del Reglamento pediátrico, la solicitud hará referencia al inventario ⁽¹⁾. Si el solicitante considera que el desarrollo pediátrico propuesto responde a una necesidad terapéutica todavía no incluida en el inventario establecido por el Comité Pediátrico, deberá proporcionar información suficiente para apoyar su punto de vista.

2.4. Parte C: solicitudes de dispensa a un medicamento específico

Podrá otorgarse una dispensa para uno o más subgrupos específicos de población pediátrica, para una o más indicaciones terapéuticas determinadas, o para una combinación de ambos (artículo 11, apartado 2, del Reglamento pediátrico). En las solicitudes de dispensa a un medicamento específico debe indicarse claramente los subconjuntos pediátricos y la indicación a los cuales se aplican.

Dado que las dispensas pueden servir ulteriormente para responder parcial o totalmente a lo establecido en el artículo 8, segundo párrafo, del Reglamento pediátrico, hay que precisar la vía de administración y la forma farmacéutica.

2.4.1. C.1: dispensa de clase

A efectos de cumplir lo dispuesto en los artículos 7 y 8 del Reglamento pediátrico, puede no ser necesaria una dispensa a

⁽¹⁾ En el artículo 43 del Reglamento pediátrico se establece que la EMEA hará público dicho inventario a más tardar el 26 de enero de 2010.

un medicamento específico si la indicación terapéutica y el subconjunto de la población pediátrica ya tienen una dispensa de clase ⁽²⁾. Si mediante una dispensa de clase se cumple parcialmente lo dispuesto en los artículos 7 y 8 del Reglamento pediátrico, pero aún es necesaria una dispensa específica a un medicamento, al especificar el alcance de la dispensa específica al medicamento se hará referencia a las dispensas de clase.

Se invita a las empresas a informar al Comité Pediátrico cuando dispongan de nueva información que justifique la revisión de una dispensa de clase o específica a un medicamento, de conformidad con lo establecido en artículo 14, apartado 2, del Reglamento pediátrico.

2.4.2. C.2: motivos de concesión de una dispensa específica a un medicamento

Los motivos de dispensa se definen en el artículo 11 del Reglamento pediátrico.

2.4.2.1. C.2.1: el medicamento o la clase de medicamentos en cuestión puede ser ineficaz o nocivo para el conjunto de la población pediátrica o parte de la misma

En el artículo 11, apartado 1, letra a), del Reglamento pediátrico se establece como motivo de concesión de una dispensa «que el medicamento o la clase de medicamentos en cuestión puede ser ineficaz o nocivo para el conjunto de la población pediátrica o parte de la misma». Esta disposición permite presentar una solicitud de dispensa basada en pruebas de la ineficacia del medicamento en niños. La solicitud debe tener en cuenta, para los distintos subconjuntos pediátricos, la gravedad de la afección o enfermedad y la disponibilidad de otros métodos, como se ha dicho en la parte B. Se presentarán todos los datos probatorios disponibles (con referencia a la información presentada en la parte B) sobre la ineficacia en el conjunto de la población pediátrica o en parte de la misma, según proceda. La justificación se basará en los efectos observados en modelos, estudios y pruebas no clínicas, cuando se disponga de ellos.

La justificación de una dispensa por no seguridad del medicamento puede variar en función de la experiencia adquirida en su administración, pues la caracterización completa del perfil de seguridad de un medicamento suele alcanzarse después de su comercialización. Una dispensa por esta razón puede justificarse por las propiedades farmacológicas del medicamento o la clase de medicamento, por los resultados de estudios no clínicos, de pruebas clínicas o de datos recabados después de la comercialización. El solicitante debe precisar si conoce o sospecha un problema específico de seguridad.

En una fase temprana del desarrollo, no disponer de datos de la seguridad o la eficacia en la población pediátrica no se acepta como única justificación de la dispensa.

⁽²⁾ Las dispensas de clase se harán públicas en el sitio web de la EMEA con arreglo al artículo 12 y al artículo 25, apartado 7, del Reglamento pediátrico.

2.4.2.2. C.2.2: la enfermedad a cuyo tratamiento está destinado el medicamento o la clase de medicamentos en cuestión sólo se da en adultos

En el artículo 11, apartado 1, letra b), del Reglamento pediátrico se establece como motivo específico de dispensa «que la enfermedad a cuyo tratamiento está destinado el medicamento o la clase de medicamentos en cuestión sólo se da en adultos». Sobre esta base, la justificación puede fundarse en una argumentación detallada de la incidencia o la prevalencia de la enfermedad en distintas poblaciones. Para las dispensas que abarcan al conjunto de la población pediátrica, la justificación debe centrarse especialmente en la edad más temprana de aparición de la afección o enfermedad. Para dispensas referidas a subconjuntos específicos, la justificación debe centrarse especialmente en la incidencia o la prevalencia en cada uno de los subconjuntos pediátricos presentados en la parte B.

2.4.2.3. C.2.3: el medicamento en cuestión no presenta una ventaja terapéutica significativa con respecto a los tratamientos pediátricos existentes

En el artículo 11, apartado 1, letra c), del Reglamento pediátrico se establece como motivo específico de dispensa «que el medicamento en cuestión no presenta una ventaja terapéutica significativa con respecto a los tratamientos pediátricos existentes». Sobre esta base, la justificación puede fundarse en la ausencia de interés terapéutico significativo.

Cuando se solicita una dispensa basada en la ausencia de interés terapéutico significativo, en particular si se presenta la solicitud antes de disponer de datos de estudios clínicos, la justificación puede basarse en un examen detallado de los métodos de tratamiento existentes, y en extrapolaciones de datos no clínicos o de datos clínicos de adultos, si se dispone de ellos.

2.5. Parte D: plan de investigación pediátrica

2.5.1. D.1: estrategia general propuesta para el desarrollo pediátrico

Mientras la parte B se refiere al desarrollo general del medicamento, también para adultos, y con información sobre las afecciones médicas, la parte D se orienta más concretamente hacia el desarrollo del medicamento para la población pediátrica.

2.5.1.1. D.1.1: indicación del plan de investigación pediátrica

Para elaborar un plan de investigación pediátrica se presentarán las indicaciones del medicamento propuestas para el conjunto de la población pediátrica o partes de la misma, según proceda. Se precisará aquí si el medicamento se destina al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de las enfermedades o afecciones en cuestión.

2.5.1.2. D.1.2: grupos de edad seleccionados

El plan de investigación pediátrica debe abarcar a todos los subconjuntos de población pediátrica no cubiertos por una dispensa. Se justificará la elección de los grupos de edad por estudiarse, que podrán variar en función de la farmacología del medicamento, la aparición de la afección en distintos grupos de edad y otros factores. Salvo que se justifique de otro modo, la solicitud hará referencia a la clasificación por edades de la directriz E11 de ICH/CHMP. No obstante, estos grupos de edad son amplios y en ellos pueden coexistir distintos niveles de maduración. La clasificación de la población pediátrica podrá basarse, además de en la edad, en otras variables como la edad gestacional, la fase puberal y la función renal.

2.5.1.3. D.1.3: información sobre la calidad, los datos clínicos y no clínicos

La solicitud contendrá una breve descripción del desarrollo del medicamento, también del relativo a la población pediátrica, y de sus resultados cuando se disponga de ellos. Contendrá asimismo un resumen de los estudios previstos con adultos, que puede tomar la forma de una sinopsis de tipo «manual del investigador». No es necesario presentar espontáneamente los informes completos de estudios clínicos y no clínicos realizados; únicamente si son solicitados. La solicitud debe tener en cuenta el conjunto de consejos y orientaciones científicas existentes y deberá justificar toda divergencia relativa al desarrollo.

Además, la solicitud debe contener una sinopsis de la información relativa al medicamento administrado a niños, que haga referencia a publicaciones científicas, médicas u otras pertinentes, como informes de uso no contemplado o sin licencia, exposiciones accidentales o efectos de clase conocidos.

2.5.2. D.2: estrategia relativa a los aspectos cualitativos

Esta sección ha de referirse a los aspectos químicos, farmacéuticos, biológicos y biofarmacéuticos relacionados con la administración del medicamento a cada subconjunto pediátrico afectado. Se tendrá en cuenta el desarrollo farmacéutico del medicamento y, además de las exigencias normales a tal efecto, abordará problemas esenciales como:

- la necesidad de formulaciones o presentaciones específicas para el grupo de edad elegido y el examen de sus ventajas,
- composición cualitativa y cuantitativa, si se dispone de ella,
- disponibilidad y calendario de desarrollo de una formulación apropiada para un determinado grupo de edad,
- posibles problemas de la forma farmacéutica (por ejemplo, si los excipientes son apropiados para la población pediátrica),
- administración del medicamento a subconjuntos pediátricos (dispositivos de administración específicos, posibilidad de mezclarlo con la comida, sistemas previstos para los cierres de envase, etc.),

— aceptabilidad de la presentación (incluido el sabor), es decir, su «adaptación al objetivo que se persigue», justificada desde un punto de vista biológico, fisiológico y fisicoquímico. Si no puede desarrollarse a escala industrial una formulación adecuada y aceptable para uso pediátrico, el solicitante debe precisar cómo se propone facilitar la preparación magistral extemporánea de una forma farmacéutica pediátrica individual lista para utilizarse.

Al añadir una indicación pediátrica puede ser preciso encontrar una nueva forma farmacéutica o una nueva presentación (por ejemplo, un líquido en vez de un comprimido, o un comprimido con una nueva dosis), si las existentes pueden no convenir a la población pediátrica afectada o a parte de la misma. Eso significa que en todo plan de investigación pediátrica deberá estudiarse si las formas farmacéuticas o las dosificaciones existentes son adecuadas. También hay que tener en cuenta las diferencias étnicas o culturales al prever la vía de administración, las dosis y los excipientes aceptables.

2.5.3. D.3: estrategia relativa a los aspectos no clínicos

Esta sección ha de referirse a la estrategia no clínica de desarrollo, que se necesita además del desarrollo clínico clásico o de los datos ya existentes. Si los datos relativos a la seguridad humana y los estudios anteriores con animales se consideran insuficientes para garantizar un perfil de seguridad adecuado para el subgrupo pediátrico afectado, habrá que prever caso por caso estudios con animales jóvenes. Conviene tener en cuenta los elementos siguientes, sin olvidar los requisitos científicos existentes.

— farmacología:

- validación para utilización en poblaciones pediátricas, por ejemplo mediante modelos no clínicos *in vitro* o *in vivo*,
- estudios farmacodinámicos (por ejemplo, para establecer la relación entre dosis y efecto de un criterio farmacodinámico de valoración, si existe un modelo animal fiable para justificar la elección de las especies más convenientes de cara a posibles estudios con animales jóvenes),
- farmacología de seguridad (estudios mediante modelos no clínicos *in vitro* o *in vivo* para estudiar una función fisiológica específica),

— farmacocinética:

- estudios específicos que permitan justificar la elección de las especies más convenientes de cara a posibles estudios con animales jóvenes,

— toxicología:

- estudios específicos de toxicidad, incluida la toxicocinética en animales jóvenes,
- estudios de toxicidad sobre criterios específicos, como la neurotoxicidad, la inmunotoxicidad y la nefrotoxicidad en un momento particular del desarrollo,

- estudios complementarios sobre la tolerancia local de, por ejemplo, presentaciones de uso tópico.

2.5.4. D.4: estrategia relativa a los aspectos clínicos

Esta sección analizará y justificará la estrategia de desarrollo clínico pediátrico frente al desarrollo estándar (en adultos y con relación a los datos existentes).

Se presentará el planteamiento clínico general en apoyo del desarrollo del medicamento para las indicaciones y los grupos de edad que abarca el plan de investigación pediátrica. Hay que incluir los aspectos determinantes del diseño del estudio y presentar los puntos fuertes y las limitaciones del desarrollo clínico propuesto. Se abordará la pertinencia de los criterios de valoración en función de la edad (el propio plan de cada estudio se describirá en la sección D.5). Hay que detallar la formulación que se utilizará y prever el establecimiento de correlaciones entre las distintas formulaciones.

En la solicitud se contemplará la posible extrapolación de los datos de adultos a los niños, así como de los grupos de más edad a los de menos. Hay que explicar la correlación (estudios comunes, datos y calendario) entre el desarrollo para adultos y para niños.

En la solicitud deben justificarse las opciones de dosis, formulación y vías de administración. Hay que indicar los datos necesarios para realizar los estudios, al objeto de establecer un vínculo con el calendario de los estudios previstos en el plan general de desarrollo.

En la solicitud debe demostrarse que las personas que participarán en las pruebas son representativas de la población destinataria del medicamento. En la medida de lo posible, las pruebas se realizarán con los grupos menos vulnerables (adultos mejor que niños, niños de más edad antes que más jóvenes). Si no es posible extrapolar los resultados a grupos más jóvenes, esta imposibilidad debe justificarse.

También deberán tenerse en cuenta los siguientes elementos, cuando proceda.

— estudios farmacodinámicos:

- diferencias farmacodinámicas entre las poblaciones de adultos y de niños (por ejemplo, influencia de la maduración de los receptores o los sistemas),

- extrapolación de distintas poblaciones (de adultos o de niños de más edad), incluido, en su caso, la utilización de un modelo farmacodinámico,

- estudios específicos con algunos grupos de edad,

- estudio de marcadores biológicos para farmacocinética o farmacodinámica,

- recurso al enfoque farmacodinámico, en particular cuando no puede medirse la farmacocinética,

- estudios farmacocinéticos:
 - posibilidad de extrapolar la eficacia y la seguridad a partir de adultos o de grupos de niños de más edad sobre la base de la farmacocinética,
 - posibilidad de utilizar un muestreo disperso para el análisis farmacocinético,
 - estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos para extrapolar los datos sobre la eficacia y la seguridad obtenidos con adultos o niños de más edad,
 - posibilidad de apoyar el análisis farmacocinético en algunos grupos de edad mediante información, o de extrapolar la farmacocinética a partir de otras poblaciones,
 - examen de los grupos de edad para los cuales se necesitan estudios más completos, por ejemplo si se espera una variabilidad cinética alta,
 - recurso a la farmacocinética de poblaciones,
 - posibilidad de extrapolar interacciones, disfunciones orgánicas y efectos farmacogenéticos, y necesidad de estudios específicos,
- estudios de la eficacia y la seguridad:
 - necesidad de realizar estudios específicos sobre las dosis,
 - cuestiones pertinentes para todos los estudios propuestos, como la utilización de placebos o de un control activo, la pertinencia de los criterios de valoración en función de la edad, la utilización de marcadores alternativos, el recurso a diseños y planes de estudios alternativos, la posible necesidad de seguridad a corto y a largo plazo, y los riesgos desglosados por grupo de edad,
 - si existe un plan de gestión del riesgo aprobado por la UE para un medicamento cuya utilización en adultos ya está autorizada, en el desarrollo del plan de investigación pediátrica deberán tenerse en cuenta todas las actividades de reducción del riesgo pertinentes para la población pediátrica. Si este plan de gestión del riesgo incluye estudios de farmacovigilancia referentes a una población pediátrica, en el plan de investigación pediátrica debe hacerse referencia a ellos.

El plan de investigación pediátrica siempre debe examinar si es preciso realizar estudios de seguridad a largo plazo en la población pediátrica. Si tales estudios se consideran necesarios, se darán asimismo los detalles en el plan de gestión del riesgo de la UE presentado en el momento de la solicitud de autorización de comercialización (o en su actualización), pero esta información, en principio, no debe formar parte del plan de investigación pediátrica aprobado.

Por último, hay que considerar las medidas propuestas para proteger a los niños durante el desarrollo, como la utilización de métodos menos invasivos, el recurso a un comité de control de la seguridad y los datos para determinados estudios, o las cuestiones de viabilidad de los estudios propuestos (por ejemplo, la selección de candidatos o la cantidad de sangre extraída con relación a la volemia).

2.5.5. D.5: medidas para el desarrollo en la población pediátrica

Conviene señalar que esta sección, así como la sección D.5.1 y la parte E, es determinante para establecer el dictamen del Comité Pediátrico y, ulteriormente, la decisión de la EMEA sobre el plan de investigación pediátrica.

2.5.5.1. D.5.1: cuadro recapitulativo general de todos los estudios, clínicos y no clínicos, previstos o en curso

Aunque está claro que el calendario de las medidas propuestas en el plan de investigación pediátrica no es definitivo, sobre todo en fases tempranas de desarrollo de los medicamentos, hay que resaltar que esta sección es determinante para establecer el dictamen del Comité Pediátrico y, ulteriormente, la decisión de la EMEA sobre el plan de investigación pediátrica.

Hay que presentar un cuadro sinóptico del conjunto de las medidas, previstas o en curso, de aplicación en la población pediátrica.

En dicho cuadro debe presentarse el calendario de las medidas incluidas en el plan de investigación pediátrica. Se prestará especial atención al cronograma de medidas del plan de investigación pediátrica con relación al desarrollo en adultos, como indica, por ejemplo, la Directriz E11 de ICH/CHMP. Se presentará el calendario previsto para las solicitudes de autorización de comercialización que se acojan a lo dispuesto en los artículos 7, 8 y 30 del Reglamento pediátrico, y el calendario de las medidas del plan de investigación pediátrica hará referencia a dichas solicitudes. En la solicitud se propondrán fechas concretas de comienzo y final de cada medida. La solicitud contendrá en su propuesta un plazo razonable para posibles imprevistos de cara a la finalización, el análisis y la notificación de los estudios que contemple.

2.5.5.2. D.5.2: reseña de cada uno de los estudios previstos o en curso, y de las etapas del desarrollo farmacéutico

Los estudios descritos brevemente en esta sección dependen mucho de la estrategia mencionada en la sección D.2, por lo que los ejemplos siguientes no son exhaustivos.

Si la base del medicamento pediátrico es uno autorizado para adultos con menos contenido de sustancia activa o con una administración reducida, los estudios de desarrollo farmacéutico podrán ser mínimos en el marco de un plan de investigación pediátrica. En cambio, si se trata de elaborar una nueva forma farmacéutica (presentación o vía de administración), tal vez sean necesarios estudios de desarrollo farmacéutico más amplios. En cualquier caso, al solicitar la autorización de comercialización se exigirá la totalidad de los estudios de desarrollo farmacéutico destinados a confirmar la uniformidad y la estabilidad del medicamento y del proceso. La Agencia dispone de directrices al respecto, que deben consultarse para determinar los estudios que podrían ser pertinentes en el marco de la estrategia propuesta en la sección D.2.

Entre los estudios propuestos que podrían ser pertinentes para el desarrollo de medicamentos pediátricos pueden figurar:

- la compatibilidad y la estabilidad del medicamento en presencia de alimentos y bebidas habituales, en particular si estos sirven para facilitar su administración,
- la compatibilidad con los sistemas de administración, por ejemplo productos sanitarios,
- el enmascaramiento del gusto o el sabor.

2.5.5.3. D.5.3: sinopsis o reseña del protocolo de cada uno de los estudios no clínicos previstos o en curso

Hay que dar una información lo suficientemente detallada que describa correctamente el estudio, por ejemplo:

- tipo de estudio,
- objetivo,
- sistema o especie de prueba,
- método de administración,
- duración de la administración.

2.5.5.4. D.5.3: sinopsis o reseña del protocolo de cada uno de los estudios o ensayos clínicos previstos o en curso

Hay que dar una información lo suficientemente detallada del estudio y que corresponda, en su caso, a la fase de desarrollo del medicamento:

- tipo de estudio,
- diseño del estudio,
- tipo de control (placebo o control activo con la dosis que debe utilizarse) y justificación,
- lugar (regiones),
- medicamentos de prueba, pauta y vía de administración,
- objetivo del estudio,
- número de participantes (H/M), edades, número por grupo de edad de la ICH u otro grupo de edad que proceda,
- duración del tratamiento, incluida la duración de la observación ulterior,
- principales criterios de inclusión y exclusión,
- parámetros o criterios de valoración (primarios y secundarios),
- tamaño de la muestra (más o menos detallado, según proceda),
- cálculo de la potencia: describir la magnitud del efecto previsto,
- opciones en caso de problemas de inclusión de candidatos, análisis intermedios y normas para detener el proceso,
- métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos para el criterio de evaluación principal y, en su caso, para otros análisis.

2.6. Parte E: solicitudes de aplazamiento

De conformidad con el artículo 20, apartado 1, del Reglamento pediátrico, en el momento en que el interesado presente un plan de investigación pediátrica podrá solicitar el aplazamiento del comienzo o de la finalización de algunas o de todas las medidas previstas en dicho plan.

En cuanto al calendario mencionado en la sección D.5.1, toda solicitud de aplazamiento del comienzo o de la finalización de las medidas debe precisar a qué indicación, vía de administración y forma farmacéutica se refiere el aplazamiento. En la solicitud debe precisarse a qué grupo de edad se aplica el aplazamiento. Asimismo se precisarán meses y años concretos, y podrá también expresarse el calendario en relación al desarrollo con adultos.

Las solicitudes de aplazamiento estarán justificadas sobre bases científico-técnicas o de salud pública; el Reglamento pediátrico establece que un aplazamiento se concederá:

- cuando sea conveniente realizar estudios con adultos antes de comenzarlos con la población pediátrica,
- o cuando los estudios con la población pediátrica vayan a durar más tiempo que los estudios con adultos.

Otros ejemplos de justificación científico-técnica de un aplazamiento pueden ser que se considere necesario disponer de más datos no clínicos, o que graves problemas de calidad impidan en el momento actual el desarrollo de las formulaciones pertinentes.

2.7. Parte F: anexos

En los anexos de la solicitud figurarán, cuando se disponga de ellos, los siguientes documentos:

- referencias (es decir, publicaciones),
- manual del investigador,
- el plan más reciente de la UE de gestión del riesgo aprobado para un medicamento ya autorizado.

2.8. Modificación de un plan de investigación pediátrica aprobado

Los planes de investigación pediátrica deben presentarse en la fase inicial de desarrollo del medicamento, para que dé tiempo a realizar estudios en la población pediátrica, si procede, antes de presentar las solicitudes de autorización de comercialización correspondientes. Esta presentación temprana del plan de investigación pediátrica garantizará un diálogo precoz entre el solicitante y el Comité Pediátrico. Dado que el desarrollo de medicamentos es un proceso dinámico que depende de los resultados de estudios en curso, en el artículo 22 del Reglamento pediátrico se establecen las condiciones para modificar un plan aprobado en caso de necesidad ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ «Si, tras la decisión de aprobación del plan de investigación pediátrica, el solicitante encuentra dificultades para su realización que hagan que el plan no sea viable o ya no sea apropiado, podrá proponer al Comité Pediátrico modificaciones, o solicitarle un aplazamiento o una dispensa, justificándolo detalladamente. [...]».

La presentación de una solicitud de modificación del plan de investigación pediátrica, aplazamiento o dispensa será especialmente importante si la nueva información puede tener repercusiones en la naturaleza o el calendario de alguna de las medidas clave explícitamente puestas de relieve en la decisión de la EMEA con respecto al plan de investigación pediátrica.

Al solicitar la modificación de un plan de investigación pediátrica, el contenido de la solicitud debe respetar la misma estructura que la solicitud inicial de aprobación de un plan de investigación pediátrica; solo se cumplimentarán las secciones afectadas por la modificación. La solicitud hará referencia a la anterior decisión sobre el plan de investigación pediátrica.

3. SECCIÓN 2: FUNCIONAMIENTO DEL CONTROL DE LA CONFORMIDAD

Las disposiciones de los artículos 7 y 8 del Reglamento pediátrico, así como las solicitudes de autorización de comercialización para un uso pediátrico (previstas en el artículo 30 del Reglamento pediátrico) son objeto de controles de la conformidad por las autoridades competentes. Estos controles de la conformidad se describen en los artículos 23 y 24 del Reglamento pediátrico. El artículo 23 establece su calendario, permite al Comité Pediátrico emitir un dictamen sobre la conformidad, y aclara quién puede solicitar tal dictamen y cuándo puede hacerlo. Con arreglo al artículo 23, apartado 3, segundo párrafo, los Estados miembros tendrán en cuenta el dictamen emitido por el Comité Pediátrico. El artículo 23 no contempla la reconsideración del dictamen del Comité Pediátrico sobre la conformidad.

Las autoridades competentes proceden a comprobar una norma de conformidad en dos etapas:

- en la primera, con arreglo al artículo 23, verifican si las solicitudes de autorización se ajustan a lo dispuesto en los artículos 7 y 8 y 30 del Reglamento pediátrico. Si no son conformes, no se validan,
- en la segunda, con arreglo al artículo 24 del Reglamento pediátrico, si al proceder a la evaluación científica de una solicitud válida se llega a la conclusión de que incumple el plan de investigación pediátrica aprobado, no se incorporará a la autorización de comercialización la declaración de cumplimiento mencionada en el artículo 28, apartado 3, y el medicamento no podrá acogerse a las recompensas previstas en los artículos 36, 37 y 38 del Reglamento pediátrico.

En este control de la conformidad en dos etapas se estudiará:

- si los documentos presentados de conformidad con lo dispuesto en el artículo 7, apartado 1, del Reglamento pediátrico abarcan a todos los subconjuntos de la población pediátrica,
- en el caso de las solicitudes relativas a medicamentos que entran en el ámbito del artículo 8 del Reglamento pediátrico, si los documentos presentados de conformidad con lo dispuesto en el artículo 7, apartado 1, abarcan las indicaciones, formas farmacéuticas y vías de administración existentes y nuevas,
- en el caso de los medicamentos que cuentan con un plan de investigación pediátrica aprobado, si se han tomado todas

las medidas (estudios, ensayos y calendario) propuestas en el plan para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento en todos los subconjuntos de la población pediátrica afectados, incluidas las destinadas a adaptar la formulación del medicamento para que su utilización sea más aceptable, fácil, segura o eficaz para distintos subconjuntos de la población pediátrica, de acuerdo con la decisión sobre el plan de investigación pediátrica.

Cuando ha de detenerse el desarrollo pediátrico, por ejemplo por razones de seguridad, hay que solicitar una modificación del plan de investigación pediátrica o una dispensa. Toda modificación del plan de investigación pediátrica debe haberse efectuado antes de presentar la solicitud de autorización de comercialización.

Si, al evaluar los datos resultantes de un plan de investigación pediátrica aprobado, se comprueba que los estudios no se realizaron de conformidad con la decisión sobre el plan de investigación pediátrica, no se le dará el visto bueno ni se incorporará a la autorización de comercialización la declaración de cumplimiento mencionada en el artículo 28, apartado 3, del Reglamento pediátrico.

La conformidad solo puede evaluarse si se presentan informes de estudio completos. Para facilitar a las autoridades competentes y, en su caso, al Comité Pediátrico, el dictamen de conformidad, se sugiere presentar un informe de conformidad en el momento de la presentación de la solicitud. Si, de conformidad con el artículo 23, apartado 2, letra a), el solicitante se dirige al Comité Pediátrico para que dictamine, antes de presentar una solicitud de autorización, se adjuntará a la solicitud una copia del dictamen, como establece el artículo 23, apartado 2, último párrafo.

En el caso de los medicamentos que entran en el ámbito de los artículos 7 u 8, en el informe de conformidad se indicará mediante un cuadro de qué modo los documentos presentados de conformidad con lo dispuesto en el artículo 7, apartado 1, del Reglamento pediátrico abarcan a todos los subconjuntos de la población pediátrica, y, en el caso de los que entran en el ámbito del artículo 8, de qué modo abarcan las indicaciones, formas farmacéuticas y vías de administración existentes y nuevas. En otro cuadro se presentará la decisión sobre el plan de investigación pediátrica, la opinión del solicitante sobre la conformidad con los elementos clave y, si el informe de conformidad se presenta con la solicitud de autorización de comercialización, la referencia de cada elemento clave del plan de investigación pediátrica a su ubicación en el correspondiente módulo de la solicitud de autorización de comercialización. En el caso de modificaciones del plan de investigación pediátrica, el cuadro se basará en la última decisión de la Agencia.

Cabe subrayar que:

- la autoridad competente o la Agencia efectuará una comprobación detallada de cada elemento clave de la decisión de la EMEA sobre el plan de investigación pediátrica con relación a los elementos realmente presentados,
- dado que la decisión sobre el plan de investigación pediátrica contendrá los elementos esenciales mínimos para cada una de las medidas, el solicitante de la autorización de comercialización o de la modificación deberá ajustarse a cada punto,

- si la decisión de la EMEA sobre el plan de investigación pediátrica incluye medidas que utilizan términos condicionales como «podría» o «tal como», podrá confirmarse la conformidad aunque esas medidas no se hayan respetado como se sugería,
- en el caso de un dictamen de conformidad emitido por el Comité Pediátrico en virtud del artículo 23 del Reglamento pediátrico, los motivos de aceptación o denegación de la conformidad aparecerán claramente en el dictamen.

Cuando un plan de investigación pediátrica no contiene estudios finalizados antes de la entrada en vigor del Reglamento (CE) nº 1901/2006, la declaración de conformidad establecida en su artículo 28, apartado 3, será la siguiente: «El desarrollo de este medicamento se ajusta a todas las medidas del plan de investigación pediátrica aprobado [número de referencia]. A efectos de la aplicación del artículo 45, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 1901/2006, todos los estudios incluidos en el plan de investigación pediátrica aprobado [número de referencia] se completaron después de la entrada en vigor de dicho Reglamento».

Cuando un plan de investigación pediátrica contiene estudios finalizados antes de la entrada en vigor del Reglamento (CE) nº 1901/2006, la declaración de conformidad establecida en su artículo 28, apartado 3, será la siguiente: «El desarrollo de este medicamento se ajusta a todas las medidas del plan de investigación pediátrica aprobado [número de referencia]. A efectos de la aplicación del artículo 45, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 1901/2006, los estudios significativos incluidos en el plan de investigación pediátrica aprobado [número de referencia] se completaron después de la entrada en vigor de dicho Reglamento».

4. SECCIÓN 3: CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA PERTINENCIA DE LOS ESTUDIOS EMPEZADOS ANTES Y ACABADOS DESPUÉS DE LA ENTRADA EN VIGOR DEL REGLAMENTO PEDIÁTRICO

4.1. Antecedentes

Para los estudios iniciados antes de la entrada en vigor del Reglamento pediátrico ⁽¹⁾, las recompensas y los incentivos previstos en los artículos 36, 37 y 38 solo se concederán si se han completado después de la entrada en vigor del presente Reglamento estudios significativos incluidos en un plan de investigación pediátrica aprobado (artículo 45, apartado 3, del Reglamento pediátrico).

La declaración de conformidad establecida en el artículo 28, apartado 3, del Reglamento pediátrico indicará si los estudios del plan de investigación pediátrica comenzaron antes y se finalizaron después de la entrada en vigor del Reglamento, y si se consideran significativos en el sentido de su artículo 34, apartado 3.

4.2. Criterios de evaluación

En general, la pertinencia de los estudios viene determinada por el interés clínico que los datos generados tienen para la pobla-

ción pediátrica, más que por el número de estudios. En casos excepcionales, un conjunto de estudios no significativos puede considerarse significativo si sus resultados, tomados en su conjunto, parecen arrojar información importante y de interés clínico.

Para poder optar a las recompensas y los incentivos previstos en los artículos 36, 37 y 38, los estudios significativos deberán haberse completado después de la entrada en vigor del Reglamento pediátrico. Un estudio se considerará finalizado después de la última visita del último paciente, como indica la versión más reciente del protocolo (presentada a las autoridades competentes), siempre que haya tenido lugar tras la fecha de entrada en vigor del Reglamento pediátrico. Mantener abiertos los estudios porque los pacientes están siguiendo el tratamiento no se considerará como continuación de los mismos después de la entrada en vigor del Reglamento, si este punto no figuraba en el protocolo presentado a las autoridades competentes afectadas.

La Agencia o las autoridades competentes evaluarán caso por caso la pertinencia de cada estudio propuesto en un plan de investigación pediátrica. Los ejemplos siguientes constituyen, no obstante, una indicación de la pertinencia de los estudios.

Los siguientes tipos de estudios se considerarán generalmente significativos:

- 1) estudios comparativos de eficacia (aleatorizados, con grupo de referencia, o placebo);
- 2) estudios de dosis;
- 3) estudios prospectivos de seguridad clínica, si se espera para que los resultados aporten una contribución importante a la utilización segura del medicamento en la población pediátrica (incluidos estudios sobre el crecimiento y el desarrollo);
- 4) estudios destinados a obtener una nueva formulación más conveniente para un grupo de edad determinado, si se espera para que la formulación sea clínicamente pertinente para la seguridad y la eficacia del medicamento en la población pediátrica;
- 5) estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, clínicos y bien fundamentados, si pueden proporcionar datos importantes que evitarían recurrir a un estudio de eficacia clínico y en consecuencia someter a un gran número de niños un estudio a mayor escala.

Para ser considerados significativos, estos estudios deben normalmente abarcar la totalidad de los subconjuntos pediátricos afectados cuando no se dispone de datos suficientes, a menos que se haya concedido una dispensa. No obstante, caso por caso, podrían considerarse significativos estudios realizados con un único subconjunto si son lo suficientemente amplios, hacen una aportación importante al tratamiento de los niños, o se realizan en un subconjunto especialmente difícil de estudiar (por ejemplo, los neonatos). Si ya se dispone de datos suficientes para uno o más subconjuntos pediátricos, hay que evitar duplicar los estudios, de modo que los estudios innecesarios no se darán por significativos.

⁽¹⁾ 26 de enero de 2007.