

II

(Comunicări)

COMUNICĂRI PROVENIND DE LA INSTITUȚII ȘI ORGANE ALE UNIUNII
EUROPENE

COMISIE

Comunicare a Comisiei — Orientare privind formatul și conținutul cererilor de aprobare sau de modificare a planului de investigație pediatrică și ale cererilor de derogări și amânări și referitor la operațiunea de verificare a conformității, precum și privind criteriile de evaluare a studiilor semnificative

(2008/C 243/01)

1. INTRODUCERE

Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 ⁽¹⁾ (denumit în continuare „regulamentul pediatric”) a intrat în vigoare la 26 ianuarie 2007. Regulamentul pediatric vizează să faciliteze dezvoltarea și accesibilitatea medicamentelor utilizate la populația pediatrică, să garanteze că medicamentele folosite în tratamentul populației pediatrice fac obiectul unor cercetări de înaltă calitate și sunt autorizate în mod corespunzător pentru a fi utilizate la populația pediatrică și să îmbunătățească informațiile disponibile referitoare la utilizarea medicamentelor pentru diferite populații pediatrice. Aceste obiective ar trebui să se realizeze fără a supune populația pediatrică la studii clinice inutile și fără a întârzia autorizarea medicamentelor pentru populațiile de altă vârstă.

Pentru a îndeplini aceste obiective, regulamentul pediatric prevede o serie de cerințe privind industria farmaceutică și dezvoltarea produselor medicamentoase în cadrul acesteia și creează stimulente pentru industria farmaceutică în scopul respectării depline a cerințelor aplicate studiilor pediatrice. Regulamentul pediatric instituie un nou tip de autorizație de introducere pe piață, autorizația de introducere pe piață pentru uz pediatric (PUMA), drept stimulent pentru dezvoltarea unor medicamente neprotejate de un brevet pentru copii. De asemenea, regulamentul pediatric creează un cadru de gestionare a funcționării regulamentulului pediatric, inclusiv un Comitet pediatric instituit în cadrul Agenției Europene pentru Medicamente (denumită în continuare „Agenția”).

Conform articolului 10 din regulamentul pediatric, prezenta orientare prevede modalitățile detaliate cu privire la formatul și conținutul cererilor de aprobare sau modificare a unui plan de

investigație pediatrică, precum și ale cererilor de derogări și amânări. Orientarea precizează, de asemenea, dispozițiile care reglementează operațiunea de verificare a conformității menționată la articolele 23 și 28 alineatul (3) din regulamentul pediatric ⁽²⁾. În cele din urmă, conform articolului 45 alineatul (4) din regulamentul pediatric, aceasta prevede criteriile de evaluare privind importanța studiilor începute înaintea intrării în vigoare a regulamentulului pediatric și încheiate după intrarea în vigoare a acestuia ⁽³⁾.

Definițiile relevante pentru prezenta orientare sunt prevăzute în Directiva 2001/83/CE, Directiva 2001/20/CE, Regulamentul (CE) nr. 141/2000, precum și în regulamentul pediatric. De asemenea, se utilizează în prezenta orientare termenii și definițiile următoare.

- (a) **Afecțiune:** orice deviație (deviații) a(le) structurii sau funcționării normale a corpului, care se manifestă printr-o serie de semne și simptome caracteristice (în general, o boală distinctă recunoscută sau un sindrom).
- (b) **Indicația planului de investigație pediatrică:** indicația (indicațiile) propusă(e) la populația pediatrică în scopul unui plan de investigație pediatrică și la momentul prezentării planului de investigație pediatrică. Aceasta trebuie să specifice dacă medicamentul este destinat pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratamentul unei afecțiuni.

⁽²⁾ Articolul 10 din regulamentul pediatric menționează: „Consultând statele membre, Agenția și alte părți interesate, Comisia stabilește modalități detaliate privind formatul și conținutul pe care trebuie să îl respecte cererile de aprobare sau modificare a unui plan de investigație pediatrică și cererile de derogări sau amânări, pentru a fi considerate valabile, și cu privire la operațiunea de verificare a conformității menționată la articolele 23 și 28 alineatul (3)”.

⁽³⁾ Articolul 45 alineatul (4) din regulamentul pediatric menționează: „În consultare cu Agenția, Comisia elaborează orientări pentru stabilirea criteriilor de evaluare privind importanța studiilor, în conformitate cu alineatul (3)”.

⁽¹⁾ JOL 378, 27.12.2006, p. 1.

- (c) **Indicația terapeutică propusă:** indicația terapeutică la adulți și/sau la populațiile pediatrice, propusă în cadrul planului de investigație pediatrică la momentul prezentării planului de investigație pediatrică.
- (d) **Indicația terapeutică acordată:** indicația terapeutică la adulți și/sau la populațiile pediatrice, care este inclusă în autorizația de introducere pe piață. Aceasta va fi rezultatul evaluării calității, siguranței și eficacității informațiilor prezentate împreună cu cererea de autorizație de introducere pe piață.
- (e) **Măsuri:** termen utilizat la articolul 15 alineatul (2) din regulamentul pediatric, include studiile, testele, datele și evoluțiile în domeniul farmaceutic propuse pentru a genera informații științifice noi menite să garanteze că sunt generate datele necesare care să determine condițiile în care un medicament poate fi autorizat pentru tratarea populației pediatrice, inclusiv dezvoltarea unei formule în funcție de vârstă pentru toate subgrupurile populației pediatrice care suferă de afecțiuni, astfel cum se specifică în planul de investigație pediatrică.

2. SECȚIUNEA 1: FORMATUL ȘI CONȚINUTUL CERERILOR DE APROBARE SAU MODIFICARE A PLANULUI DE INVESTIGAȚIE PEDIATRICĂ ȘI ALE CERERILOR DE DEROGĂRI ȘI AMÂNĂRI

2.1. Principii generale și format

Este recunoscut faptul că volumul de informații disponibile relevante pentru cererile de aprobare sau de modificare a unui plan de investigație pediatrică și pentru cererile de derogări și amânări diferă semnificativ în funcție de faptul dacă un medicament se află în fazele inițiale de dezvoltare clinică sau are deja o autorizație de introducere pe piață și este supus unei investigații pentru utilizări noi sau extinse. Deoarece ar trebui folosit același format pentru cererile privind planuri de investigație pediatrică, derogări și amânări, indiferent de faza de dezvoltare a produsului, nu va fi întotdeauna posibilă furnizarea de informații complete în unele secțiuni ale cererii. În această situație, absența unor date sau informații ar trebui să fie indicată la secțiunile în cauză. Cu toate acestea, în cazul în care sunt disponibile, toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea planului de investigație pediatrică, precum și pentru cererile de amânări sau derogări ar trebui incluse în cerere, indiferent dacă acestea sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se furnizează toate detaliile relevante cu privire la orice probă farmacotoxicologică sau studiu/test clinic incomplet ori întrerupt privind medicamentul în cauză și/sau cu privire la testele finalizate privind indicațiile terapeutice care nu sunt cuprinse în cerere.

Același format de cerere ar trebui folosit indiferent dacă se solicită aprobarea pentru un plan de investigație pediatrică, o derogare, o amânare sau o combinație a acestora. Sunt prevăzute secțiuni distincte pentru completarea diferitelor tipuri de cereri, astfel:

- partea A: Informații administrative și cu privire la produs,
- partea B: Dezvoltarea globală a medicamentului, inclusiv informații referitoare la afecțiuni,
- partea C: Cereri de acordare a unor derogări specifice produsului,
- partea D: Planul de investigație pediatrică,

- partea E: Cereri de amânare,
- partea F: Anexe.

Deoarece se utilizează același format de cerere, unele secțiuni ale cererii nu vor fi aplicabile pentru tipurile de cerere specifice.

O singură cerere ar trebui să acopere toate subgrupurile populației pediatrice, conform cerințelor articolului 7 alineatul (2) din regulamentul pediatric, fie cu o derogare, fie cu un plan de investigație pediatrică (cu sau fără o amânare). Cererile pentru produsele care se încadrează în domeniul de aplicare a articolului 8 din regulamentul pediatric ar trebui să vizeze atât indicațiile, formele farmaceutice și căile de administrare existente, cât și cele noi. În acest caz, cererea ar trebui să cuprindă un plan de investigație pediatrică detaliat. În mod similar, atunci când are drept scop dezvoltarea simultană a mai multor indicații, cererea ar trebui să cuprindă doar un singur plan de investigație pediatrică detaliat.

Populația pediatrică este definită la articolul 2 din regulamentul pediatric ca fiind „acea parte a populației cu vârsta cuprinsă între momentul nașterii și 18 ani”. Se înțelege, prin aceasta, până la împlinirea vârstei de 18 ani, exclusiv. Populația pediatrică cuprinde mai multe subgrupuri definite, de exemplu, în orientările internaționale ⁽¹⁾: prematur și nou-născut de la 0 la 27 de zile, sugar de la o lună la 23 de luni, copil de la 2 la 11 ani și adolescent de la 12 la 18 ani. Cu toate acestea, atunci când se consideră mai adecvată utilizarea diferitelor subgrupuri, acest lucru se poate accepta, dar alegerea subgrupurilor trebuie explicată și justificată.

La elaborarea planurilor de investigație pediatrică pentru autorizațiile de introducere pe piață pentru uz pediatric, cei care le elaborează sunt încurajați să aibă în vedere faptul dacă medicamentul este necesar din punct de vedere terapeutic pentru fiecare subgrup terapeutic.

Pentru a facilita depunerea practică a cererilor, Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a pus la dispoziție formulare on-line care respectă structura prezentei orientări (disponibile la adresa: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. Partea A: Informații administrative și cu privire la produs

Este recunoscut faptul că, în faza de început a dezvoltării produsului, nu este posibilă furnizarea unor răspunsuri complete la toate secțiunile părții A ale cererii. Cu toate acestea, trebuie completate toate secțiunile părții A, iar atunci când informațiile nu sunt disponibile, acest lucru trebuie menționat.

2.2.1. A.1: Numele sau denumirea societății și adresa solicitantului și a persoanei de contact

Trebuie să se furnizeze numele și adresa solicitantului pentru planul de investigație pediatrică, derogare sau amânare. Solicitantul poate fi orice persoană fizică sau juridică sau o societate stabilită în Spațiul Economic European. Trebuie indicată persoana autorizată să comunice cu Agenția în numele solicitantului pe durata procedurii, precum și după decizia Agenției, în cazul în care aceasta diferă.

⁽¹⁾ Orientarea E11 a ICH, disponibilă la adresa: www.ich.org

Având în vedere faptul că deciziile Agenției vor fi făcute publice, solicitantul este încurajat să specifice un punct de contact (telefon/fax/e-mail) pentru întrebări din partea părților interesate, pe care Agenția le va face ulterior publice o dată cu deciziile.

Ar trebui specificat dacă solicitantul poate fi considerat sau nu, în temeiul Regulamentului (CE) nr. 2049/2005 al Comisiei ⁽¹⁾, o microîntreprindere, o întreprindere mică sau o întreprindere mijlocie.

2.2.2. A.2: Denumirea substanței active

Substanța activă ar trebui menționată sub denumirea comună internațională (DCI) recomandată a acesteia, însoțită de forma hidratată sau de sare, în cazul în care aceasta este relevantă. În cazul în care DCI „recomandată” nu este încă disponibilă, trebuie indicat DCI „propusă”. În cazul în care nu există nicio DCI, trebuie utilizată denumirea din Farmacopeea Europeană sau, atunci când substanța nu figurează în Farmacopeea Europeană, trebuie să se folosească denumirea comună obișnuită. În lipsa unei denumiri obișnuite, trebuie indicată denumirea științifică exactă. Substanțele care nu au o denumire științifică exactă ar trebui descrise prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante. Un cod al întreprinderii sau al laboratorului nu poate fi utilizat ca unic identificator al substanței active.

Având în vedere calendarul de depunere a cererilor, pot fi indicate doar denumirile provizorii ale substanței active. În această situație și în eventualitatea în care cererea este prezentată din nou (de exemplu pentru modificarea unui plan de investigație pediatrică), se recomandă înregistrarea în document a tuturor schimbărilor de denumire succesive.

2.2.3. A.3: Tipul produsului

Tipul produsului care face obiectul cererii (de exemplu o entitate chimică, un produs biologic, un vaccin, un produs pentru terapia genică, un medicament pentru terapia celulară somatică etc.) ar trebui specificat. De asemenea, ar trebui menționat, atunci când acest lucru este posibil, scopul farmaceutic și mecanismul de acțiune. În cazul în care s-a atribuit un grup farmacoterapeutic și un cod anatomic terapeutic chimic (cod ATC), acestea trebuie incluse. Pentru produsele care nu sunt încă autorizate în Comunitate sau pentru produsele autorizate pentru care este propusă o nouă indicație pentru dezvoltare, afecțiunea (afecțiunile), fie la adulți sau la copii, pe care medicamentul este destinat să o (le) diagnosticheze, prevină sau trateze, astfel cum s-a avut în vedere la momentul prezentării cererii, ar trebui să fie specificată(e) conform unui sistem de clasificare aprobat, cum ar fi Clasificarea internațională a bolilor (ICD-10) a Organizației Mondiale a Sănătății.

2.2.4. A.4: Detalii privind medicamentul

Informațiile precise care trebuie furnizate vor depinde de faptul dacă cererea se referă la:

1. articolul 7 din regulamentul pediatric, un medicament care nu este încă autorizat în Comunitate (SEE);

⁽¹⁾ JOL 329, 16.12.2005, p. 4.

2. articolul 8 din regulamentul pediatric, un medicament care este autorizat în Comunitate (SEE) și care este protejat printr-un certificat suplimentar de protecție sau printr-un brevet care permite acordarea certificatului suplimentar de protecție; sau
3. articolul 30 din regulamentul pediatric, un produs care este dezvoltat pentru o autorizație de introducere pe piață pentru uz pediatric.

Pentru medicamentele care intră sub incidența articolului 7 sau 8 din regulamentul pediatric, trebuie să se furnizeze informații privind toate formele de prezentare diferite aflate în curs de dezvoltare, indiferent de utilizarea viitoare la populația pediatrică. În plus, pentru cererile legate de produsele care vor intra sub incidența articolului 8, informațiile privind dozajul(ele) autorizat(e), forma farmaceutică/calea (căile) de administrare trebuie furnizate la secțiunea A.6. Pentru produsele dezvoltate pentru autorizațiile de introducere pe piață pentru uz pediatric, trebuie furnizate informații referitoare la dozajul(ele) propus(e), forma(ele) farmaceutică(e) și calea (căile) de administrare.

2.2.5. A.5: Informații cu caracter de reglementare privind studiile clinice legate de afecțiune și de dezvoltarea la populația pediatrică

La această secțiune, informațiile cu caracter de reglementare privind studiile clinice legate de afecțiune și de dezvoltarea la populația pediatrică ar trebui furnizate sub formă de tabel. Pentru studiile clinice efectuate în cadrul SEE, se prezintă un tabel cuprinzând studiile clinice relevante pentru afecțiunile la copii, dar și la adulți în cazul în care acestea sunt relevante pentru dezvoltarea la populația pediatrică. Pentru studiile clinice efectuate în afara SEE, se prezintă un tabel cuprinzând studiile clinice realizate exclusiv la copii și care sunt relevante pentru afecțiune.

Informațiile furnizate, indiferent dacă se referă la studii efectuate în cadrul SEE sau în afara SEE, ar trebui să includă o declarație care să menționeze dacă fiecare studiu clinic a fost efectuat conform bunelor practici clinice (BPC).

2.2.6. A.6: Statutul autorizației de introducere pe piață al medicamentului

Informațiile privind statutul autorizației de introducere pe piață ar trebui prezentate sub formă de tabel.

Pentru medicamentele încă neautorizate, care vor intra sub incidența cerințelor articolului 7 din regulamentul pediatric, ar trebui indicat statutul autorizației de introducere pe piață în afara SEE.

Pentru medicamentele aflate pe piață și protejate printr-un certificat suplimentar de protecție sau printr-un brevet care permite acordarea certificatului suplimentar de protecție, care vor intra ulterior sub incidența articolului 8 din regulamentul pediatric, ar trebui indicat statutul autorizației de introducere pe piață în cadrul SEE, iar, în ceea ce privește statutul autorizației în afara SEE, ar trebui incluse numai informațiile privind autorizațiile relevante pentru populația pediatrică.

În cazul medicamentelor dezvoltate pentru autorizațiile de introducere pe piață pentru uz pediatric, ar trebui indicate informații privind medicamentele autorizate în SEE care conțin aceeași substanță activă.

Trebuie furnizate detalii referitoare la orice acțiune de reglementare de limitare din motive de siguranță a utilizării medicamentului în afara SEE. Acestea vor include orice retragere a medicamentului, restricție a indicației sau contraindicație nouă a medicamentului.

2.2.7. A.7: *Recomandări din partea autorității de reglementare relevante pentru dezvoltarea produsului la populația pediatrică*

Comitetul pediatric ar trebui să aibă la dispoziție toate deciziile, avizele sau recomandările (inclusiv recomandările științifice) emise de autoritățile competente, inclusiv cele ale țărilor terțe, referitoare la dezvoltarea pediatrică a medicamentului. Toate acestea trebuie să includă orice solicitare scrisă privind informații de natură pediatrică venită din partea unui organism de reglementare. Un exemplar al oricărui document relevant trebuie inclus în partea A.10 a cererii.

2.2.8. A.8: *Statutul medicamentelor orfane în SEE*

Ar trebui să se specifice clar dacă medicamentul a fost clasificat ca fiind medicament orfan prin decizia Comisiei Europene. Pentru produsele desemnate drept orfane, trebuie indicat numărul din Registrul comunitar al medicamentelor orfane. În cazul în care se urmărește clasificarea medicamentului ca fiind orfan, acest lucru trebuie indicat, iar pentru cererile în curs, trebuie menționat numărul EMEA al procedurii de desemnare a medicamentului orfan.

2.2.9. A.9: *Cererea propusă pentru autorizația de introducere pe piață/extensiile de linie de produse/modificări*

Data de depunere propusă pentru autorizația de introducere pe piață sau de modificare, după caz, ar trebui specificată împreună cu o indicație a faptului dacă cererea poate fi primită prin procedura centralizată sau de recunoaștere reciprocă sau procedura descentralizată. Pentru medicamentele încă neautorizate care vor intra ulterior sub incidența cerințelor articolului 7 din regulamentul pediatric, trebuie indicată data încheierii studiilor farmacinetice la adulți.

2.2.10. A.10: *Documentația anexată, după caz*

Se anexează la secțiunea în cauză următoarele documente, în cazul în care sunt disponibile:

- o scrisoare de autorizare pentru persoana autorizată să comunice în numele solicitantului,
- un exemplar al oricărui aviz științific emis de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al EMEA,
- un exemplar al oricărui aviz științific emis de autoritățile competente naționale ale țărilor SEE,

- un exemplar al cererii scrise din partea agenției Food and Drug Administration (FDA) din Statele Unite și/sau al oricărui aviz sau decizie privind informații pediatrice emise de o agenție de reglementare din afara SEE,
- un exemplar al oricărei decizii a Comisiei privind desemnarea medicamentului orfan,
- un exemplar al oricărei decizii anterioare ale EMEA privind planurile de investigație pediatrică sau al unui aviz negativ al Comitetului pediatric privind aceste planuri,
- un exemplar al rezumatului reprezentativ al caracteristicilor produsului, recent acordat în SEE.

2.2.11. A.11: *Tabelul traducerilor deciziei EMEA*

În cazul în care decizia EMEA este solicitată într-o limbă oficială a UE alta decât engleza, atunci denumirea substanței active, afecțiunea, forma farmaceutică și calea de administrare ar trebui indicate în limba respectivă.

2.3. **Partea B: Dezvoltarea globală a produsului medicamentos, inclusiv informații referitoare la afecțiuni**

Pentru medicamentele dezvoltate pentru cererile care vor intra sub incidența cerințelor articolelor 7 și 8 din regulamentul pediatric, partea B trebuie să menționeze pentru fiecare indicație și subgrup al populației pediatrice, modul în care vor fi îndeplinite cerințele articolelor 7 și 8. Această parte ar trebui să includă, de asemenea, detalii privind bolile/afecțiunile la populația pediatrică, inclusiv asemănările între populația pediatrică și cea adultă și în cadrul diferitelor subgrupuri, prevalența, incidența, diagnosticul și metodele de tratament, precum și tratamentele alternative.

Atunci când medicamentul este dezvoltat pentru utilizarea la copii, este posibil ca doar unele din informațiile cerute la partea B să nu fie disponibile, iar acest lucru trebuie indicat în mod clar.

2.3.1. B.1: *Informații privind asemănările și diferențele între populații în ceea ce privește boala/afecțiunea*

Pentru fiecare boală sau afecțiune care face deja obiectul unei indicații autorizate, precum și pentru fiecare boală sau afecțiune care face obiectul unei dezvoltări noi (și anume pentru medicamente noi sau indicații noi pentru medicamente autorizate), cererea trebuie să precizeze dacă acestea se întâlnesc la populația pediatrică. Trebuie prezentată o descriere a bolilor sau a afecțiunilor în vederea examinării eventualelor diferențe sau asemănări:

- între populația adultă și cea pediatrică,
- între diferitele subgrupuri pediatrice.

Accentul ar trebui pus pe gravitatea bolii, etiologia, epidemiologia, manifestările clinice și prognoza, precum și patofiziologia la subgrupurile pediatrice. Toate acestea pot avea la bază referințe bibliografice sau manuale.

Ar trebui furnizate informații referitoare la vârsta minimă la care apar bolile/afecțiunile, sau grupa de vârstă respectivă, precum și, dacă este posibil, incidența și/sau prevalența în Comunitate, în special în cazul în care se intenționează depunerea unei cereri pentru o derogare specifică produsului care se adresează unor subgrupuri pediatrice specifice. Aceste informații pot avea la bază referințe bibliografice, dacă acestea sunt disponibile.

Ar trebui prezentată o descriere succintă a proprietăților farmacologice și a mecanismului de acțiune. Orice diferențe sau asemănări anticipate privind gradul de siguranță și de eficiență (cunoscut sau preconizat) al produsului trebuie descris punând accentul pe comparația:

- între populația adultă și cea pediatrică,
- între diferitele subgrupuri pediatrice.

2.3.2. B.2: Metodele actuale de diagnosticare, prevenire sau tratament la populațiile pediatrice

Pentru fiecare boală sau afecțiune autorizată deja, precum și pentru fiecare boală sau afecțiune care face obiectul unei dezvoltări noi (și anume pentru medicamente noi sau indicații noi pentru medicamente autorizate), trebuie să se menționeze procedeele de intervenție pentru diagnosticare, prevenire și tratament disponibile în Comunitate, făcând trimitere la literatura științifică și medicală sau la alte informații relevante. Aceste date ar trebui să includă metodele de tratament neautorizate în cazul în care acestea reprezintă nivelul standard al îngrijirilor, de exemplu, atunci când sunt menționate în orientările în materie de tratament recunoscute pe plan internațional. Aceasta se prezintă sub formă de tabel pentru facilitarea consultării.

În ceea ce privește tratamentele disponibile identificate, în cazul medicamentelor autorizate, atunci când informațiile sunt accesibile, lista ar trebui să cuprindă tratamentele autorizate de autoritățile naționale din cel puțin un stat membru și cele autorizate în cadrul procedurii centralizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Aceste informații pot fi prezentate sub forma unui tabel sinoptic. Pentru a permite Comitetului pediatric să aibă o vedere de ansamblu asupra metodelor existente de diagnosticare, prevenire sau tratament al afecțiunii, în măsura în care este posibil, ar trebui specificate alte metode de diagnosticare, prevenire sau tratament al bolii sau afecțiunii în cauză, cum ar fi intervențiile chirurgicale, tehnicile de radiologie, regimurile alimentare și mijloacele fizice folosite în Comunitate. În acest context, pentru dispozitivele medicale, trebuie să se indice denumirea (denumirile) inventată(e) și utilizarea (utilizările) aprobată(e). Pentru dispozitivele medicale care se încadrează în domeniul de aplicare a Directivei 93/42/CEE, lista ar trebui să cuprindă toate dispozitivele introduse pe piață în conformitate cu directiva de mai sus, iar în cazul dispozitivelor active implantabile care se încadrează în domeniul de aplicare a Directivei 90/385/CEE, lista ar trebui să cuprindă dispozitivele introduse pe piață sau puse în funcțiune în conformitate cu directiva în cauză.

În cazul în care metodele de diagnosticare, prevenire sau tratament al afecțiunii în cauză au fost incluse în inventarul necesităților terapeutice stabilit în temeiul articolului 43 din regulamentul pediatric, atunci această informație ar trebui subliniată.

2.3.3. B.3: Beneficii terapeutice semnificative și/sau satisfacerea necesităților terapeutice

Pe baza articolului 6 alineatul (2) ⁽¹⁾, a articolului 11 alineatul (1) litera (c) ⁽²⁾ și a articolului 17 alineatul (1) ⁽³⁾ din regulamentul pediatric, dacă folosirea unui produs medicamentos fie prin utilizarea ca produs autorizat, fie prin realizarea unor studii clinice la copii se preconizează că va genera beneficii terapeutice pentru copii și/sau va răspunde unei necesități terapeutice la copii, acest lucru va fi evaluat de către Comitetul pediatric, iar evaluarea va avea un rol esențial în a stabili dacă un plan de investigație pediatrică primește un aviz pozitiv sau dacă se acordă o derogare.

Pentru a permite Comitetului pediatric să efectueze evaluarea, cererea ar trebui să includă o descriere a medicamentului care face obiectul cererii în comparație cu metodele actuale de diagnosticare, prevenire și tratament al bolilor/afecțiunilor care fac obiectul indicațiilor propuse la copii, menționate la secțiunea B.2.

Atunci când se iau în considerare beneficiile terapeutice semnificative, Comitetul pediatric va ține cont de natura afecțiunii care urmează să fie tratată (diagnosticată sau prevenită) și de informațiile disponibile referitoare la medicamentul în cauză.

Pe aceste considerente, beneficiile terapeutice semnificative ar putea să se bazeze pe unul sau mai multe dintre următoarele aspecte:

- (a) așteptările rezonabile în ceea ce privește siguranța și eficiența unui medicament nou sau comercializat pentru tratarea unei afecțiuni pediatrice atunci când nu există pe piață niciun medicament pediatric autorizat;
- (b) eficacitatea îmbunătățită preconizată la o populație pediatrică în comparație cu standardul de îngrijire actual pentru tratamentul, diagnosticarea sau prevenirea afecțiunii în cauză;
- (c) ameliorarea preconizată în materie de siguranță în ceea ce privește fie reacțiile adverse, fie eventualele erori de medicație la o populație pediatrică în comparație cu standardul de îngrijire actual pentru tratamentul, diagnosticarea sau prevenirea afecțiunii în cauză;
- (d) ameliorarea regimului de dozare sau a metodei de administrare (numărul de doze pe zi, administrarea orală comparativ cu cea intravenoasă, reducerea duratei tratamentului) care să genereze mai multă siguranță, eficacitate sau conformitate;
- (e) disponibilitatea unei noi formule adaptate în funcție de vârstă, relevante din punct de vedere clinic;

⁽¹⁾ Articolul 6 alineatul (2) din regulamentul pediatric prevede că „În exercitarea funcțiilor sale, Comitetul pediatric examinează dacă se poate preconiza sau nu ca vreunul din studiile propuse să constituie un beneficiu terapeutic semnificativ și/sau să poată răspunde unei necesități terapeutice a populației pediatrice”.

⁽²⁾ Articolul 11 alineatul (1) litera (c) prevede acordarea unei derogări atunci când „medicamentul în cauză nu prezintă beneficii terapeutice semnificative față de tratamentele deja existente pentru pacienții pediatrici”.

⁽³⁾ Articolul 17 alineatul (1) prevede un aviz privind planul de investigație pediatrică în care să se indice dacă „... beneficiile terapeutice preconizate justifică sau nu studiile propuse”.

- (f) disponibilitatea unor cunoștințe terapeutice noi și relevante din punct de vedere clinic pentru utilizarea medicamentului la populația pediatrică, care să conducă la o mai bună eficacitate sau siguranță a medicamentului la populația pediatrică;
- (g) un mecanism de acțiune diferit care să aibă un avantaj potențial pentru populația (populațiile) pediatrică(e) în ceea ce privește o mai bună eficacitate sau siguranță;
- (h) tratamentele existente nu sunt satisfăcătoare, fiind necesare metode alternative care să prezinte un mai bun echilibru preconizat între riscuri și beneficii;
- (i) ameliorarea preconizată a calității vieții copilului.

Întrucât experiența privind utilizarea medicamentului la populația pediatrică este posibil să nu fie disponibilă sau să fie foarte limitată în stadiul incipient al dezvoltării unui medicament, beneficiile terapeutice semnificative ar putea să se bazeze, de asemenea, pe ipoteze plauzibile și bine justificate. Pentru a permite Comitetului pediatric să efectueze evaluarea, cererea ar trebui să ia în considerare aceste ipoteze bazate pe argumente coerente și literatură relevantă. În cazul în care beneficiile terapeutice semnificative nu pot fi justificate la acest stadiu incipient al dezvoltării unui medicament, Comitetul pediatric va lua în considerare o derogare sau o amânare, după caz.

În cazul în care necesitatea terapeutică este inclusă în inventarul necesităților terapeutice stabilit de Comitetul pediatric în temeiul articolului 43 din regulamentul pediatric, cererea ar trebui să facă referire la inventar ⁽¹⁾. Atunci când solicitantul consideră că dezvoltarea pediatrică propusă răspunde unei necesități terapeutice, iar această necesitate terapeutică nu este încă inclusă în inventarul stabilit de Comitetul pediatric, trebuie furnizate informații suficiente pentru a explica o astfel de ipoteză.

2.4. Partea C: Cereri de acordare a unor derogări specifice produsului

O derogare poate fi acordată fie în legătură cu una sau mai multe subgrupuri specificate ale populației pediatrică, fie în legătură cu una sau mai multe indicații terapeutice specificate sau o combinație a celor două [articolul 11 alineatul (2) din regulamentul pediatric]. Cererile de acordare a unor derogări specifice produsului trebuie să indice clar domeniul de aplicare a acestora în ceea ce privește indicația și subgrupul pediatric.

Întrucât derogările pot să fie folosite ulterior pentru a răspunde, fie parțial sau integral, cerințelor celui de-al doilea paragraf al articolului 8 din regulamentul pediatric, trebuie să se specifice calea de administrare și forma farmaceutică.

2.4.1. C.1: Derogarea pentru o clasă

Este posibil să nu fie necesară nicio derogare specifică produsului pentru a corespunde cerințelor articolelor 7 și 8 din regulamentul pediatric în cazul în care indicația terapeutică și

⁽¹⁾ Articolul 43 din regulamentul pediatric prevede ca inventarul să fie publicat de EMEA cel târziu la 26 ianuarie 2010.

subgrupul populației pediatrică sunt protejate printr-o derogare pentru o clasă ⁽²⁾. În cazul în care cerințele articolului 7 și 8 din regulamentul pediatric sunt parțial respectate printr-o astfel de derogare dar este necesară o derogare specifică produsului pentru a răspunde cerințelor, derogările pentru o clasă ar trebui menționate atunci când se specifică domeniul de aplicare a derogării specifice produsului.

Întreprinderile sunt încurajate să informeze Comitetul pediatric atunci când devin disponibile noi informații care sugerează că o derogare specifică produsului sau unei clase ar trebui revizuită în conformitate cu articolul 14 alineatul (2) din regulamentul pediatric.

2.4.2. C.2: Motivele pentru acordarea unei derogări specifice produsului

Motivele pentru acordarea unei derogări sunt menționate la articolul 11 din regulamentul pediatric.

2.4.2.1. C.2.1: Este probabil ca medicamentul sau clasa de medicamente în cauză să fie ineficace sau nesigure pentru o parte sau pentru toată populația pediatrică

Articolul 11 alineatul (1) litera (a) din regulamentul pediatric prevede un motiv specific pentru acordarea unei derogări atunci când „este probabil ca medicamentul sau clasa de medicamente în cauză să fie ineficace sau nesigure pentru o parte sau pentru toată populația pediatrică”. În acest context, o cerere de derogare poate avea la bază dovada lipsei de eficacitate la populația (populațiile) pediatrică(e). Cererea ar trebui să ia în considerare, pentru diferitele subgrupuri pediatrică, gravitatea afecțiunii/bolii și disponibilitatea altor metode, specificate în partea B. Toate dovezile disponibile ar trebui prezentate (prin trimitere la informațiile de la partea B) făcând o descriere a lipsei de eficacitate la populația pediatrică în ansamblu sau la subgrupuri, după caz. Justificarea ar trebui să se bazeze pe efectele observate la modelele neclinice, în cadrul studiilor și testelor, atunci când acestea sunt disponibile.

Justificarea unei derogări pe baza dovezilor potrivit cărora produsul este nesigur pot să difere în funcție de cunoștințele existente legate de produs, întrucât o descriere completă privind siguranța unui medicament se poate efectua numai după ce produsul a fost introdus pe piață. Justificarea unei derogări din aceste considerente poate include proprietățile farmacologice ale medicamentului sau ale clasei de medicamente, rezultatele obținute în urma studiilor neclinice, a testelor clinice sau a studiilor după introducerea pe piață. Solicitantul trebuie să specifice dacă se cunoaște sau se suspectează o problemă specifică legată de siguranță.

La un stadiu incipient al dezvoltării, lipsa oricăror informații disponibile privind siguranța sau eficacitatea la populația pediatrică nu se va accepta drept unică justificare pentru o derogare.

⁽²⁾ Derogările pentru o clasă vor fi făcute publice pe site-ul internet al EMEA în conformitate cu articolele 12 și 25 alineatul (7) din regulamentul pediatric.

2.4.2.2. C.2.2: Boala sau afecțiunea cărora le este destinat medicamentul în cauză sau clasa de medicamente apare numai la populațiile adulte

Articolul 11 alineatul (1) litera (b) din regulamentul pediatric prevede un motiv specific pentru acordarea unei derogări atunci când „boala sau afecțiunea cărora le este destinat medicamentul în cauză sau clasa de medicamente apare numai la populațiile adulte”. În acest context, justificarea poate avea la bază o descriere detaliată privind incidența și prevalența bolii la populații diferite. Pentru derogările care acoperă în totalitate populația pediatrică, justificarea ar trebui să se centreze în special pe vârsta minimă la care apare afecțiunea/boala. În cazul derogărilor pentru subgrupuri specifice, justificarea ar trebui să se concentreze asupra incidenței și prevalenței la diferitele subgrupuri pediatrică definite în partea B.

2.4.2.3. C.2.3: Medicamentul în cauză nu prezintă beneficii terapeutice semnificative față de tratamentele deja existente pentru pacienții pediatrici

Articolul 11 alineatul (1) litera (c) din regulamentul pediatric prevede un motiv specific pentru acordarea unei derogări atunci când „medicamentul în cauză nu prezintă beneficii terapeutice semnificative față de tratamentele deja existente pentru pacienții pediatrici”. În acest context, justificarea unei derogări se poate baza pe lipsa unor beneficii terapeutice semnificative.

Atunci când se solicită o derogare pe baza lipsei beneficiilor terapeutice semnificative, în special atunci când cererile sunt depuse înainte ca informațiile privind testele clinice să fie disponibile, justificarea unei derogări ar putea să se bazeze pe o prezentare detaliată a metodelor existente de tratament, precum și pe extrapolări ale datelor neclinice sau ale datelor clinice referitoare la adulți, dacă acestea sunt disponibile.

2.5. Partea D: Planul de investigație pediatrică

2.5.1. D.1: Strategia globală propusă pentru dezvoltarea pediatrică

În timp ce partea B se referă la dezvoltarea globală a medicamentului, inclusiv activitatea de dezvoltare privind populația adultă, precum și informațiile legate de afecțiunile medicale, partea D se concentrează în mod specific asupra dezvoltării medicamentului pentru populația pediatrică.

2.5.1.1. D.1.1: Indicația planului de investigație pediatrică

Indicația(țiile) propusă(e) ar trebui menționată(e) pentru populația pediatrică în vederea elaborării unui plan de investigație pediatrică, care să acopere subgrupurile parțial sau integral, după caz. Această parte ar trebui să specifice dacă medicamentul este destinat pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratamentul bolilor/afecțiunilor în cauză.

2.5.1.2. D.1.2: Grupa (grupele) de vârstă selectată(e)

Planul de investigație pediatrică ar trebui să cuprindă toate subgrupurile populației pediatrică care nu beneficiază de o derogare. Categoriile de vârstă care urmează să fie studiate trebuie să fie justificate și pot varia în funcție de farmacologia produsului, manifestarea afecțiunii la diferite grupuri de vârstă și alți factori. În cazul în care nu există justificări contrare, cererea ar trebui să facă referire la clasificarea de vârstă din orientarea E11 a ICH/CHMP. Cu toate acestea, clasele de vârstă sunt vaste și pot include diferite niveluri de dezvoltare. Pe lângă vârstă, clasificarea populației pediatrică se poate baza pe alte variabile cum ar fi vârsta gestațională, stadiul (stadiile) de pubertate și funcția renală.

2.5.1.3. D.1.3: Informații privind calitatea, datele clinice și neclinice

Cererea ar trebui să sublinieze dezvoltarea medicamentului, inclusiv dezvoltarea farmaceutică, care este relevantă pentru dezvoltarea pediatrică și rezultatele acesteia, atunci când acestea sunt disponibile. De asemenea, trebuie prezentată o descriere a studiilor preconizate. Aceasta poate lua forma unui rezumat de tip „broșură a investigatorului”. Rapoartele de studiu complete ale studiilor neclinice și clinice efectuate nu este necesar să fie prezentate, ci trebuie puse la dispoziție la cerere. Cererea ar trebui să ia în considerare orice recomandări/orientări științifice existente și să justifice orice deviație.

În plus, cererea trebuie să cuprindă o revizuire a tuturor informațiilor legate de medicament în ceea ce privește populația pediatrică, făcând trimitere la literatura științifică și medicală sau la alte informații relevante, cum ar fi rapoarte privind utilizarea fără licență sau „în afara etichetei”, sau expunerile accidentale, precum și efectele „de clasă” cunoscute.

2.5.2. D.2: Strategia în raport cu aspectele privind calitatea

Această secțiune abordează aspectele chimice, farmaceutice, biologice și biofarmaceutice legate de administrarea medicamentului la subgrupurile pediatrică în cauză. Discuția trebuie să ia în considerare dezvoltarea farmaceutică a medicamentului și, pe lângă cerințele normale privind dezvoltarea farmaceutică, să abordeze aspecte esențiale, precum:

- necesitatea unor formule sau forme de dozare specifice în raport cu grupul (grupele) de vârstă ales(e) și discutarea beneficiilor formulei sau formei de dozare alese,
- compoziția calitativă și cantitativă, dacă este disponibilă,
- disponibilitatea/perioada de dezvoltare a unei forme de dozare în funcție de vârstă,
- eventuale aspecte legate de formulă (de exemplu oportunitatea excipienților pentru populația pediatrică),
- administrarea medicamentelor la subgrupurile pediatrică (de exemplu utilizarea unor dispozitive specifice de administrare, posibilitatea amestecării cu mâncarea, sistemele prevăzute pentru dispozitivul de închidere etc.),

— acceptabilitatea formulei (inclusiv palatabilitatea) — cu alte cuvinte „caracterul adecvat scopului propus” — justificată din punct de vedere fizico-chimic, biologic și fiziologic. În cazul în care nu este posibilă elaborarea unei formule care să fie relevante și acceptabile pentru o utilizare pediatrică la scară industrială, cererea ar trebui să menționeze modul în care se intenționează facilitarea preparării magistrale extemporanee a unei formule pediatriche individuale gata de utilizare.

Adăugarea unei indicații pediatriche poate atrage după sine necesitatea unei forme farmaceutice noi sau a unui dozaj nou, de exemplu un lichid în loc de o tabletă, sau o tabletă cu un dozaj nou, deoarece dozajul sau forma farmaceutică existentă poate fi improprie utilizării la ansamblul sau la o parte din populațiile pediatriche relevante. Acest lucru înseamnă că planul de investigație pediatrică ar trebui să abordeze întotdeauna caracterul adecvat al formelor/dozajelor existente. Trebuie să se ia în considerare orice diferență etnică sau culturală în stabilirea căii de administrare, a formelor acceptabile de dozare și a excipienților.

2.5.3. D.3: Strategia în raport cu aspectele neclinice

Această secțiune abordează strategia dezvoltării neclinice care este necesară pe lângă dezvoltarea neclinică clasică și informațiile deja existente. În cazul în care datele privind siguranța umană și studiile anterioare efectuate pe animale sunt considerate a fi insuficiente pentru a garanta nivelul de siguranță așteptat la grupul de vârstă pediatric propus, ar trebui luate în considerare studii efectuate, individual, pe animale tinere. Trebuie să se ia în calcul următoarele elemente, ținând cont de orientările științifice existente:

— farmacologia:

- necesitatea unei dovezi conceptuale a utilizării la populațiile pediatriche, de exemplu folosind modele neclinice *in vitro* și/sau *in vivo*,
- necesitatea unor studii farmacodinamice (de exemplu pentru stabilirea unei relații efect-doză pentru un parametru farmacodinamic, în cazul în care există un model animal fiabil pentru justificarea alegerii celei mai relevante specii pentru eventualele studii pe animale tinere),
- necesitatea unei farmacologii de siguranță (studii folosind modele neclinice *in vitro* și/sau *in vivo* pentru a investiga funcția specifică a sistemului fiziologic),

— farmacocinetica:

- necesitatea unor studii specifice care să justifice alegerea celor mai relevante specii pentru eventualele studii pe animale tinere,

— toxicologia:

- necesitatea unor studii specifice de toxicitate care să includă toxicocinetica la animalele tinere,
- necesitatea unor studii de toxicitate pentru a aborda parametrii specifici, de exemplu, neurotoxicitatea, imunotoxicitatea sau nefrotoxicitatea într-o anumită fază de dezvoltare,

- necesitatea unor studii suplimentare privind toleranța locală, de exemplu, pentru formele de dozare cu aplicare locală.

2.5.4. D.4: Strategia în raport cu aspectele clinice

Această secțiune abordează și descrie strategia de dezvoltare clinică pediatrică, în raport cu dezvoltarea standard (inclusiv cea la adulți și în raport cu datele existente).

Secțiunea prezintă abordarea clinică generală în sprijinul dezvoltării medicamentului pentru indicațiile planului de investigație pediatrică și subgrupul (subgrupurile) de vârstă. Aceasta ar trebui să includă aspecte esențiale privind concepția studiilor și să prezinte punctele forte și limitele dezvoltării clinice propuse. Secțiunea ar trebui să abordeze caracterul adecvat al parametrilor în funcție de vârstă (configurația reală a fiecărui studiu în parte trebuie să fie descrisă la secțiunea D.5). Trebuie să se ofere detalii privind formula care urmează să fie folosită și să se abordeze metodele de asociere a diferitelor formule.

În cadrul strategiei propuse, cererea ar trebui să abordeze eventuale extrapolări de la datele pentru adulți la pacienții pediatrici, precum și de la grupele de vârstă mai înaintată la cele mai tinere. Ar trebui explicată interrelaționarea (în ceea ce privește termenele limită, datele și studiile comune) între dezvoltarea la adulți și dezvoltarea la populațiile pediatriche.

Cererea ar trebui să ia în considerare motivele alegerii dozării, a formulei(lor) sau a căii(căilor) de administrare. Discuția ar trebui să reflecte care sunt datele necesare pentru efectuarea studiilor, astfel încât să se poată stabili calendarul studiilor în cadrul planului global de dezvoltare.

Cererea ar trebui să justifice faptul că subiecții care urmează să fie folosiți la teste sunt reprezentativi pentru populația la care se va utiliza medicamentul. Ori de câte ori este posibil, testele trebuie să se efectueze la grupele cel mai puțin vulnerabile (mai curând la adulți decât la copii, la copii mai mari decât la copii mai mici). În cazul în care rezultatele nu pot fi extrapolate la grupele mai tinere, acest lucru trebuie explicat.

Trebuie să se ia în considerare următoarele aspecte, dacă este cazul:

— studii farmacodinamice:

- diferențele farmacodinamice între populația adultă și cea pediatrică (de exemplu influența maturității receptorilor și/sau a sistemelor),
- extrapolarea de la diferite populații (de la adulți și/sau de la grupele de vârstă pediatrică mai înaintată) inclusiv, după caz, utilizarea modelării farmacodinamice,
- necesitatea unor studii specifice la anumite grupe de vârstă,
- discutarea oricăror biomarkeri pentru farmacocinetică/farmacodinamică,
- utilizarea abordării farmacodinamice, atunci când valorile farmacocinetice nu pot fi măsurate,

- studii farmacocinetice:
 - posibilitatea extrapolării eficacității și a siguranței de la grupele adulte sau de vârstă mai înaintată pe baza farmacocineticii,
 - posibilitatea utilizării metodei de colectare farmacocinetică a probelor prin sondaj,
 - utilizarea studiilor de farmacocinetică/farmacodinamică pentru garantarea eficacității și siguranței la adulți sau la grupele de vârstă mai înaintată,
 - posibilitatea de a sprijini farmacocinetica la anumite grupe de vârstă folosind informațiile sau de a extrapola farmacocinetica de la alte populații,
 - discutarea grupelor de vârstă atunci când sunt necesare studii mai detaliate, de exemplu datorită variabilității cinetice ridicate preconizate,
 - utilizarea farmacocineticii pentru populație,
 - posibilitatea extrapolării interacțiunilor, a disfuncțiilor organelor și a efectelor farmacogeneticii, precum și necesitatea unor studii specifice,
- studii de eficacitate și siguranță:
 - discutarea necesității unor studii specifice de stabilire a dozei,
 - discutarea aspectelor relevante în cadrul studiilor propuse, cum ar fi utilizarea efectului placebo sau a controlului activ, caracterul adecvat în funcție de vârstă al parametrilor, folosirea markerilor de substituție, utilizarea unei configurații sau a unei analize alternative ale studiului și, eventual, necesitatea unei evaluări a siguranței și potențialelor riscuri pe termen scurt și pe termen lung în funcție de grupa de vârstă,
 - în cazul în care există un plan aprobat de UE privind gestionarea riscurilor pentru un produs care este deja autorizat pentru utilizarea la populația adultă, ar trebui să se ia în considerare, în dezvoltarea planului de investigație pediatrică, orice activitate de limitare a riscurilor adecvată pentru populația pediatrică. În cazul în care planul UE de gestionare a riscurilor conține studii de farmacovigilență care implică o populație pediatrică, ar trebui, de asemenea, să se facă trimitere la acestea în planul de investigație pediatrică.

Necesitatea unor studii de siguranță pe termen lung la populația pediatrică ar trebui să fie discutată întotdeauna în planul de investigație pediatrică. În cazul în care astfel de studii sunt considerate necesare, detaliile ar trebui furnizate, de asemenea, în planul UE de gestionare a riscurilor sau în varianta actualizată a acestuia, prezentat în momentul depunerii cererii de autorizare a introducerii pe piață, dar, în principiu, acestea nu fac parte din planul de investigație pediatrică aprobat.

În final, ar trebui discutate măsurile propuse pentru protecția populației pediatrice pe durata dezvoltării, de exemplu folosirea unor metode mai puțin invazive, crearea unui consiliu de monitorizare a siguranței și a datelor pentru anumite studii, precum și aspectele legate de fezabilitatea studiilor propuse (de exemplu recrutarea sau prelevarea probelor de sânge comparativ cu volumul de sânge).

2.5.5. D.5: Măsuri de dezvoltare la populația pediatrică

Trebuie notat faptul că această secțiune, împreună cu secțiunea D.5.1 și partea E, este esențială pentru elaborarea avizului Comitetului pediatric și, ulterior, a deciziei EMEA privind planul de investigație pediatrică.

2.5.5.1. D.5.1: Tabelul recapitulativ de ansamblu al studiilor clinice și neclinice planificate și/sau în curs

Deși este recunoscut faptul că calendarul propus al măsurilor realizate în cadrul unui plan de investigație pediatrică este estimativ, în special pentru medicamentele aflate într-un stadiu incipient de dezvoltare, trebuie notat faptul că această secțiune este esențială pentru elaborarea avizului Comitetului pediatric și, ulterior, a deciziei EMEA privind planul de investigație pediatrică.

Trebuie inclus un tabel care să prezinte o descriere a tuturor măsurilor planificate și/sau în curs pe care cererea le vizează în cadrul populației pediatrice.

Tabelul ar trebui să prezinte calendarul măsurilor incluse în planul de investigație pediatrică. Un accent special ar trebui pus pe calendarul măsurilor cuprinse în planul de investigație pediatrică, comparativ cu dezvoltarea la adulți, specificat, de exemplu, în orientarea (E11) a ICH/CHMP. Ar trebui prevăzut calendarul preconizat pentru cererile de autorizare de introducere pe piață care intră sub incidența articolelor 7, 8 și 30 din regulamentul pediatric, iar calendarul măsurilor cuprinse în planul de investigație pediatrică ar trebui să facă referire la cererile respective. Cererea trebuie să propună un calendar pentru inițierea și încheierea fiecărei măsuri, inclusiv datele exacte. Cererea ar trebui să includă în propunerea sa o perioadă de timp rezonabilă pentru circumstanțe neprevăzute pentru completarea, analizarea și raportarea studiilor care urmează să fie incluse în cerere.

2.5.5.2. D.5.2: Descrierea fiecăruia dintre studiile planificate și/sau în curs și etapele în dezvoltarea farmaceutică

Studiile care ar trebui descrise aici depind în mare măsură de strategia propusă menționată la secțiunea D.2, prin urmare, exemplele prezentate mai jos nu sunt exhaustive.

În cazul în care substanța de bază a unui produs pediatric este un produs autorizat pentru adulți cu o reducere simplă a conținutului de substanță activă sau cu reducerea cantității administrate, atunci studiile de dezvoltare farmaceutică pot fi minime în contextul unui plan de investigație pediatrică. În caz contrar, atunci când strategia vizează crearea unei forme farmaceutice noi (de exemplu o formă de dozare nouă sau o cale de administrare nouă), atunci studiile de dezvoltare farmaceutică trebuie să fie mai detaliate. În orice caz, gama întreagă a studiilor de dezvoltare farmaceutică pentru confirmarea uniformității și stabilității produsului sau procesului va fi necesară în momentul depunerii cererii de autorizare de introducere pe piață. Orientările în domeniu ale Agenției ar trebui consultate pentru a decide care studii ar putea fi relevante în cadrul strategiei propuse la secțiunea D.2.

Studiile propuse cu relevanță specială pentru dezvoltarea produselor pediatrice pot include:

- compatibilitatea și stabilitatea în prezența alimentelor și a băuturilor obișnuite relevante, în special atunci când sunt folosite alimente pentru a facilita administrarea dozei,
- compatibilitatea cu sistemele de administrare, de exemplu dispozitivele medicale,
- mascarea gustului sau palatabilitatea.

2.5.5.3. D.5.3: Rezumatul/descrierea protocolului fiecăruia dintre studiile neclinice planificate și/sau în curs

Se prezintă, dacă este cazul, informații suficiente pentru o descriere adecvată a studiului, de exemplu:

- tipul de studiu,
- obiectiv(e),
- sistemul de testare/speciile supuse testului,
- metoda de administrare,
- durata dozării.

2.5.5.4. D.5.4: Rezumatul/descrierea protocolului fiecăruia dintre studiile sau testele clinice planificate și/sau în curs

Se descriu următoarele aspecte după caz, conform studiului și în funcție de faza de dezvoltare a produsului:

- tipul de studiu,
- configurația studiului,
- tipul de control (placebo sau control activ cu doza care urmează să fie folosită) și justificarea,
- localizare (regiuni),
- produsele supuse testelor; regimul de administrare; calea de administrare,
- obiectivul(ele) studiului,
- numărul subiecților (M/F), vârste, numărul per grupe de vârstă ICH sau alt grup de vârstă relevant,
- durata tratamentului, inclusiv durata observației post-tratament,
- principalele criterii de includere/excludere,
- parametrii sau criterii (principali, secundari),
- dimensiunea eșantionului (mai mult sau mai puțin detaliată, după caz),
- calcularea puterii: se descrie efectul preconizat,
- opțiunile în cazul problemelor privind recrutarea, analizele provizorii și regulile de stopare,
- metodele statistice (metodele statistice folosite pentru a compara grupele pentru rezultatul principal și, dacă este cazul, pentru analizele suplimentare).

2.6. Partea E: Cererile de amânare

Conform articolului 20 alineatul (1) din regulamentul pediatric, odată cu prezentarea planului de investigație pediatrică, se poate face o cerere de amânare a începerii sau încheierii unor măsuri sau a tuturor măsurilor menționate în planul respectiv.

În ceea ce privește calendarul menționat la secțiunea D.5.1, orice cerere de amânare a începerii sau a încheierii măsurilor ar trebui să specifice în mod clar la ce indicație, cale de administrare sau formă farmaceutică se referă calendarul amânat. Atunci când se solicită o amânare, cererea trebuie să specifice grupul de vârstă la care aceasta se aplică. În privința calendarului, se specifică luna și anul exact, calendarul putând fi exprimat în raport cu dezvoltarea la adulți.

Cererile de amânare trebuie să se justifice pe motive științifice și tehnice sau pe motive legate de sănătatea publică. Regulamentul pediatric stipulează acordarea unei amânări atunci când:

- se impune efectuarea unor studii la adulți înaintea începerii studiilor la populația pediatrică,
- studiile la populația pediatrică durează mai mult decât studiile la adulți.

Alte exemple de justificare științifică și tehnică pentru o amânare pot fi luate în calcul atunci când se consideră necesare date neclinice suplimentare sau când probleme majore de calitate împiedică la momentul respectiv dezvoltarea formulei(lor) în cauză.

2.7. Partea F: Anexe

Anexele la cerere trebuie să includă următoarele documente, dacă acestea sunt disponibile:

- referințe (și anume, bibliografie publicată),
- broșura investigatorului,
- cel mai recent plan aprobat de UE privind gestionarea riscurilor pentru un produs deja autorizat.

2.8. Modificarea unui plan de investigație pediatrică aprobat

Planurile de investigație pediatrică ar trebui prezentate în faza incipientă a dezvoltării produsului, la timp pentru efectuarea unor studii la populația pediatrică, atunci când este cazul, înainte de depunerea cererilor de autorizare a introducerii pe piață. Prezentarea în fază incipientă a planului de investigație pediatrică va asigura un dialog timpuriu între solicitant și Comitetul pediatric. Întrucât dezvoltarea medicamentelor este un proces dinamic, care depinde de rezultatul studiilor în curs, articolul 22 din regulamentul pediatric prevede posibilitatea modificării unui plan aprobat, atunci când este necesar ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Articolul 22 din regulamentul pediatric menționează: „În cazul în care, în urma deciziei de aprobare a planului de investigație pediatrică, solicitantul întâmpină dificultăți la punerea în aplicare a acestuia, încât planul devine neoperational sau nu mai este adecvat, solicitantul poate propune Comitetului pediatric modificări sau poate solicita o amânare sau o derogare, motivată detaliat. []”.

Depunerea unei cereri pentru propunerea unor modificări la planul de investigație pediatrică sau a unei cereri de amânare sau derogare este importantă în special atunci când informațiile noi pot avea un impact asupra naturii sau calendarului uneia dintre măsurile cheie subliniate în mod explicit în decizia EMEA privind planul de investigație pediatrică.

În cazul unei cereri de modificare a unui plan de investigație pediatrică, conținutul cererii trebuie să urmeze aceeași structură ca în cazul unei cereri inițiale pentru plan de investigație pediatrică; pentru aprobare, trebuie completate doar secțiunile care vin în sprijinul modificărilor. Cererea trebuie să conțină o referire la decizia anterioară privind planul de investigație pediatrică.

3. SECȚIUNEA 2: OPERAȚIUNEA DE VERIFICARE A CONFORMITĂȚII

Cerințele articolelor 7 și 8 din regulamentul pediatric, precum și cererile de autorizații de introducere pe piață pentru uz pediatric (prevăzute la articolul 30 din regulamentul pediatric) fac obiectul unor verificări ale conformității efectuate de către autoritățile competente. Verificările sunt descrise la articolele 23 și 24 din regulamentul pediatric. Articolul 23 prevede calendarul pentru efectuarea verificării conformității, posibilitatea unui aviz al Comitetului pediatric privind conformitatea și precizează când și cine poate solicita acest aviz. Conform articolului 23 alineatul (3) paragraful al doilea, statele membre trebuie să țină cont de avizul Comitetului pediatric. Articolul 23 nu prevede reexaminarea avizului Comitetului pediatric privind conformitatea.

Un standard de conformitate este verificat de autoritățile competente printr-un proces care cuprinde două etape:

- etapa întâi, conform articolului 23, conformitatea se verifică în momentul validării cererilor prezentate în conformitate cu articolele 7, 8 și 30 din regulamentul pediatric. Neconformitatea cererilor va atrage după sine nevalidarea cererii,
- etapa a doua, conform articolului 24 din regulamentul pediatric, în cazul în care, cu ocazia evaluării științifice, se constată neconformitatea unei cereri valabile, declarația de conformitate menționată la articolul 28 alineatul (3) nu va fi inclusă în autorizația de introducere pe piață, iar produsul nu este eligibil pentru recompensele și stimulentele prevăzute la articolele 36, 37 și 38 din regulamentul pediatric.

Stabilirea conformității în cele două etape descrise mai sus va menționa:

- dacă documentele depuse conform articolului 7 alineatul (1) din regulamentul pediatric acoperă sau nu toate subgrupurile populației pediatrice,
- pentru cererile care se încadrează în domeniul de aplicare a articolului 8 din regulamentul pediatric, dacă documentele depuse conform articolului 7 alineatul (1) acoperă atât indicațiile, formele farmaceutice și căile de administrare existente, cât și cele noi, și
- pentru medicamentele care cuprind un plan de investigație pediatrică aprobat, dacă toate măsurile din planul respectiv (studii, teste, calendare) propuse pentru evaluarea calității, a siguranței și a eficacității medicamentului la toate subgrupurile populației pediatrice în cauză, inclusiv orice măsură de

adaptare a formulei medicamentului, astfel încât utilizarea acestuia să fie mai acceptabilă, mai facilă, mai sigură și mai eficientă pentru diferitele subgrupuri ale populației pediatrice, au fost realizate în conformitate cu decizia privind planul de investigație pediatrică.

Atunci când dezvoltarea pediatrică trebuie să se oprească, de exemplu din motive de siguranță, este necesar să se solicite o modificare a planului de investigație pediatrică sau să se facă o cerere de derogare. Orice modificare a planului de investigație pediatrică trebuie să fi avut loc înaintea depunerii cererii unei autorizații de introducere pe piață.

În cazul în care, la momentul evaluării datelor generate ca urmare a unui plan de investigație pediatrică aprobat, se constată că studiile nu au fost efectuate în conformitate cu decizia privind planul de investigație pediatrică, conformitatea nu va fi confirmată, iar declarația de conformitate prevăzută la articolul 28 alineatul (3) din regulamentul pediatric nu va fi inclusă în autorizația de introducere pe piață.

Conformitatea poate fi determinată numai dacă se furnizează rapoarte de studiu complete. Pentru a facilita activitatea autorităților competente și, după caz, a Comitetului pediatric în luarea unei poziții privind conformitatea, se recomandă prezentarea unui raport de conformitate la momentul depunerii cererii. În cazul în care solicitantul urmărește obținerea unui aviz al Comitetului pediatric pentru o autorizație de introducere pe piață sau de modificare conform articolului 23 alineatul (2) litera (a), înaintea depunerii cererii, se anexează la cerere un exemplar al avizului respectiv, astfel cum prevede articolul 23 alineatul (2) ultimul paragraf.

Pentru medicamentele care se încadrează în domeniul de aplicare a articolului 7 sau 8, raportul de conformitate trebuie să indice, sub forma unui tabel, modul în care fiecare subgrup al populației pediatrice și, pentru cererile care intră sub incidența articolului 8 din regulamentul pediatric, modul în care fiecare dintre indicațiile, formele farmaceutice și căile de administrare existente, precum și cele noi au fost cuprinse în documentele menționate la articolul 7 alineatul (1) din regulamentul pediatric. Trebuie inclus un tabel distinct care să cuprindă decizia privind planul de investigație pediatrică, poziția solicitantului de cerere a unei autorizații de introducere pe piață sau de modificare privind conformitatea cu elementele esențiale și, atunci când acesta se depune împreună cu cererea de autorizație de introducere pe piață, o trimitere pentru fiecare element esențial al planului de investigație pediatrică la poziția din cadrul modului relevant din respectiva cerere de autorizație de introducere pe piață. În cazul unor modificări aduse unui plan de investigație pediatrică, tabelul trebuie să se bazeze pe cea mai recentă decizie a Agenției.

Trebuie notat faptul că:

- autoritatea competentă relevantă sau Agenția va efectua o verificare atentă a fiecărui element cheie al deciziei EMEA privind planul de investigație pediatrică în raport cu ceea ce a fost prezentat în fapt,
- deoarece decizia privind planul de investigație pediatrică va include elementele esențiale minime pentru fiecare măsură, solicitantul unei autorizații de introducere pe piață sau de modificare va trebui să se conformeze cu fiecare element,

- în cazul în care decizia EMEA privind planul de investigație pediatrică include măsuri care utilizează un limbaj ipotetic de genul „ar putea” sau „cum ar fi”, atunci conformitatea poate fi confirmată chiar dacă aceste măsuri nu au fost urmate astfel cum s-a sugerat,
- în cazul unui aviz al Comitetului pediatric privind conformitatea în temeiul articolului 23 din regulamentul pediatric, motivele acceptării sau ale respingerii conformității vor fi specificate în mod clar în aviz.

Atunci când un plan de investigație pediatrică nu conține niciun studiu încheiat înaintea intrării în vigoare a Regulamentului (CE) nr. 1901/2006, declarația de conformitate menționată la articolul 28 alineatul (3) din regulamentul pediatric va avea următorul text: „Dezvoltarea acestui produs este conformă cu toate măsurile din planul de investigație pediatrică aprobat [numărul de referință]. În scopul aplicării articolului 45 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006, toate studiile din planul de investigație pediatrică aprobat [numărul de referință] au fost încheiate după intrarea în vigoare a regulamentul în cauză”.

Atunci când un plan de investigație pediatrică conține unele studii încheiate înaintea intrării în vigoare a Regulamentului (CE) nr. 1901/2006, declarația de conformitate menționată la articolul 28 alineatul (3) din regulamentul pediatric va avea următorul text: „Dezvoltarea acestui produs este conformă cu toate măsurile din planul de investigație pediatrică aprobat [numărul de referință]. În scopul aplicării articolului 45 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006, studiile semnificative din planul de investigație pediatrică aprobat au fost încheiate după intrarea în vigoare a regulamentul în cauză”.

4. SECȚIUNEA 3: CRITERII DE EVALUARE A IMPORTANȚEI STUDIILOR ÎNCEPUTE ÎNAINTE DE ȘI ÎNCHEIATE DUPĂ INTRAREA ÎN VIGOARE A REGULAMENTULUI PEDIATRIC

4.1. Context

Pentru ca studiile începute înainte de intrarea în vigoare a regulamentul pediatric ⁽¹⁾ să constituie baza acordării recompenselor și a stimulentele prevăzute la articolele 36, 37 și 38 din regulamentul pediatric, acestea trebuie să fie încheiate după intrarea în vigoare și să fie considerate semnificative [articolul 45 alineatul (3) din regulamentul pediatric]

Declarația de conformitate menționată la articolul 28 alineatul (3) din regulamentul pediatric va indica dacă studiile cuprinse în planul de investigație pediatrică, care au fost începute înainte de și încheiate după intrarea în vigoare a regulamentul, sunt considerate semnificative în sensul articolului 45 alineatul (3) din regulamentul pediatric.

4.2. Criterii de evaluare

În general, importanța studiilor este determinată mai curând de relevanța clinică a datelor generate pentru populația pediatrică decât de numărul studiilor. În cazuri excepționale, un set de

studii non-semnificative pot fi considerate semnificative atunci când se preconizează că rezultatele luate împreună oferă informații importante și relevante din punct de vedere clinic.

Pentru a fi eligibile pentru recompensele și stimulentele menționate la articolele 36, 37 și 38, studiile semnificative trebuie să fie încheiate după intrarea în vigoare a regulamentul pediatric. Un studiu se va considera încheiat după consemnarea ultimei vizite a ultimului pacient, conform celei mai recente versiuni a protocolului (prezentată autorităților competente), ulterioară deschise ale studiilor care constau în menținerea tratamentului pentru pacienții incluși în studiu nu vor fi considerate ca fiind de continuare după intrarea în vigoare în cazul în care acest aspect nu figurează în protocolul prezentat autorităților competente relevante.

Agenția sau autoritățile competente vor evalua, de la caz la caz, importanța fiecărui studiu propus în cadrul unui plan de investigație pediatrică. Cu toate acestea, exemplele de mai jos au titlu orientativ în vederea evaluării importanței studiilor.

Următoarele tipuri de studiu vor fi, în general, considerate ca fiind semnificative:

1. studii de eficacitate comparative (aleatorii/control activ sau placebo);
2. studii de determinare a dozei;
3. studii de siguranță clinică prospective, în cazul în care se preconizează că rezultatele vor avea o contribuție majoră în ceea ce privește utilizarea în siguranță a medicamentului la populația pediatrică (inclusiv studiile privind creșterea și dezvoltarea);
4. studii pentru obținerea unei noi formule în funcție de vârstă, în cazul în care se preconizează că formula va avea o relevanță clinică în ceea ce privește utilizarea sigură și eficientă a produsului la populația pediatrică;
5. studii FC/FD: studii clinice farmacocinetice/farmacodinamice bine întemeiate, în cazul în care acestea pot oferi date semnificative care ar putea să evite necesitatea unui studiu de eficacitate clinică și să reducă astfel numărul copiilor care ar trebui să fie recrutați în cadrul unui test mai amplu.

Pentru a fi considerate semnificative, studiile ar trebui, în mod normal, să acopere toate subgrupurile pediatrice afectate atunci când nu sunt disponibile date suficiente, cu excepția cazului în care s-a acordat o derogare. Cu toate acestea, de la caz la caz, studiile efectuate la un singur subgrup al populației pediatrice ar trebui considerate semnificative atunci când acestea sunt suficient de ample sau aduc o contribuție importantă privind tratamentul copiilor sau sunt efectuate la un subgrup considerat dificil de studiat în general, de exemplu nou-născuții. Atunci când sunt deja disponibile date suficiente pentru unul sau mai multe dintre subgrupurile pediatrice, ar trebui evitată repetarea studiilor, drept pentru care studiile care nu sunt necesare nu vor fi considerate ca fiind semnificative.

⁽¹⁾ 26 ianuarie 2007.