

**Guida complementare
Piano d'indagine pediatrica**

Numero di identificazione: ZL000_00_023

Versione: 2.3

Valido dal: 23.05.2023

Indice	
Guida complementare	1
1 Termini e definizioni, abbreviazioni	3
1.1 Definizioni	3
1.1.1 Piano d'indagine pediatrica (PIP)	3
1.1.2 Rinvio (deferral)	3
1.1.3 Esonero (waiver)	3
1.2 Abbreviazioni	3
2 Introduzione	4
2.1 Basi giuridiche	4
3 Obiettivo	4
4 Campo di applicazione	4
5 Descrizione	5
5.1 Requisiti fondamentali	5
5.1.1 Obbligo di presentazione di un PIP	5
5.1.2 Rinvio di misure	6
5.1.3 Requisiti formali	6
5.1.4 Requisiti per le informazioni tecniche	6
5.1.5 Protezione dei documenti	6
5.1.6 Scadenze	7
5.1.7 Emolumenti	7
5.2 Processo	7
5.2.1 Scientific advice per PIP svizzeri	7
5.2.2 Contenuto e valutazione del PIP	7
5.2.2.1 Nuovo PIP redatto per la Svizzera	7
5.2.2.2 PIP approvato da un'autorità estera	8
5.2.3 Adempimento degli oneri del PIP in seguito all'omologazione e integrazione delle informazioni tecniche	8
5.2.4 Conferma del pieno adempimento degli oneri del PIP e integrazione delle informazioni tecniche	9
6 Allegato	10

1 Termini e definizioni, abbreviazioni

1.1 Definizioni

1.1.1 Piano d'indagine pediatrica (PIP)

Un PIP è un piano di sviluppo di un medicamento a sostegno della sua omologazione per uso pediatrico, finalizzato ad assicurare che tutti i dati necessari siano raccolti solo se opportuno, senza esporre bambini e giovani a rischi inutili.

1.1.2 Rinvio (deferral)

Studi differiti sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia di un medicamento o altre misure adottate o portate a termine in un momento successivo.

1.1.3 Esonero (waiver)

Esenzione totale o parziale dall'obbligo di svolgere studi sulla qualità, sulla sicurezza e sull'efficacia di un farmaco per uso pediatrico.

1.2 Abbreviazioni

Art.	Articolo
CPC	Certificato protettivo complementare
Cpv.	Capoverso
EMA	Agenzia europea per i medicinali
FDA	U.S. Food and Drug Administration
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPI	Istituto Federale della Proprietà Intellettuale
LATer	Legge federale del 15 dicembre 2000 sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici, LATer; RS 812.21)
LBI	Legge federale sui brevetti d'invenzione del 25 giugno 1954 (RS 232.14)
Lett.	Lettera
MUU	Medicamento per uso umano
N.	Numero
OEm-Swissmedic	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 14 settembre 2018 sui suoi emolumenti (OEm-Swissmedic; RS 812.214.5)
OM	Ordinanza del 21 settembre 2018 sui medicinali (OM; RS 812.212.21)
OOMed	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 9 novembre 2001 concernente i requisiti per l'omologazione di medicinali (Ordinanza per l'omologazione di medicinali, OOMed; RS 812.212.22)
OOSM	Ordinanza dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici del 22 giugno 2006 concernente l'omologazione semplificata di medicinali e l'omologazione di medicinali con procedura di notifica (OOSM; RS 812.212.23)
PIP	Paediatric Investigation Plan (EMA)
PIP	Piano d'indagine pediatrica
PIP-CH	Piano d'indagine pediatrica sviluppato per la Svizzera sui suoi emolumenti (RS 812.241.5)
PSP	Pediatric Study Plan (FDA)

2 Introduzione

Con la revisione della LATer è stato introdotto, in forma adattata per la Svizzera, il sistema di obblighi e incentivi per l'industria farmaceutica, previsto dall'UE dall'entrata in vigore del cosiddetto regolamento sui medicinali pediatrici¹ e volto alla promozione dello sviluppo di medicinali per questo genere di pazienti.

L'obbligo di sviluppo e presentazione di un PIP e di svolgimento di studi per l'uso pediatrico viene attuato da Swissmedic in linea con le normative dell'UE (cfr. Regolamento (CE) n. 1901/2006).

Il richiedente può presentare a Swissmedic un PIP già approvato da un'autorità estera competente con controllo dei medicinali equivalente oppure elaborare un PIP nuovo per l'omologazione in Svizzera (PIP-CH). I PIP già approvati da un'autorità estera con controllo dei medicinali equivalente vengono accettati da Swissmedic senza una propria perizia.

2.1 Basi giuridiche

LATer

- Art. 11 cpv. 2 lett. a n. 6 Domanda di omologazione
- Art. 54a Piano d'indagine pediatrica

OM

- Art. 5 Piano d'indagine pediatrica
- Art. 9 cpv. 5 Omologazione
- Art. 84 Piano d'indagine pediatrica

OOMed

- Art. 13 cpv. 2 Informazione professionale

3 Obiettivo

La presente guida complementare descrive i requisiti svizzeri per il fascicolo di domanda, la valutazione del PIP e il pieno adempimento di tale piano in seguito all'omologazione.

Per Swissmedic la guida complementare funge innanzitutto da supporto all'applicazione unitaria e conforme ai principi di uguaglianza giuridica delle disposizioni di legge. La pubblicazione deve garantire al richiedente una presentazione trasparente dei requisiti di Swissmedic da soddisfare, affinché le relative domande di omologazione possano essere elaborate il più rapidamente ed efficientemente possibile.

4 Campo di applicazione

La presente guida complementare si applica ai medicinali per uso umano.

Gli aspetti brevettuali, quali la procedura per l'emissione di un certificato protettivo complementare (CPC) o il rinnovo di un CPC da parte dell'Istituto Federale della Proprietà Intellettuale (IPI), non rientrano nell'ambito di competenza di Swissmedic e non sono oggetto della presente guida.

¹ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004, GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1

5 Descrizione

5.1 Requisiti fondamentali

5.1.1 Obbligo di presentazione di un PIP

Per lo sviluppo di nuovi medicinali devono essere presi in considerazione i pazienti pediatrici (0 - 18 anni). Nell'ambito del PIP deve essere presentato a Swissmedic un programma di ricerca e sviluppo per la generazione di dati atti alla valutazione dell'uso pediatrico del medicamento in questione. Il richiedente è tenuto a descrivere in dettaglio nel PIP e sottoporre a Swissmedic i particolari relativi alle tempistiche e alle misure per l'attestazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicamento nei pazienti pediatrici (art. 54a LATer).

L'obbligo di presentare un PIP si applica alle seguenti domande:

- 1° domande di nuova omologazione di medicinali, che contengono almeno un nuovo principio attivo, secondo la procedura ordinaria ai sensi dell'art. 11 LATer, se la rispettiva domanda è stata presentata a partire dal 1° gennaio 2019 (art. 5 cpv. 2 lett. a OM);
- 2° domande di nuova omologazione di medicinali importanti per malattie rare (orphan drug) che contengono almeno un nuovo principio attivo, se la rispettiva domanda è stata presentata a partire dal 1° gennaio 2019 (art. 5 cpv. 2 lett. b OM);
- 3° domande di omologazione di una nuova indicazione, di una nuova forma farmaceutica o di un nuovo modo di somministrazione di medicinali (art. 5 cpv. 2 lett. c OM)
 - a) secondo i n. 1 e 2;
 - b) per i quali è stato presentato un PIP su base volontaria con una precedente domanda di nuova omologazione o modifica inoltrata dopo il 1° gennaio 2019;
 - c) per i quali è stata richiesta l'omologazione prima del 1° gennaio 2019 ed è stato emesso un certificato da Swissmedic ai sensi dell'art. 9 cpv. 5 OM o per i quali a Swissmedic è stato sottoposto per approvazione un PIP (art. 84 OM).

Per quanto concerne le domande di nuova omologazione di medicinali con principi attivi noti ai sensi dell'art. 14 cpv. 1 lett. a LATer, compresi principi attivi noti ai sensi dell'art. 12 cpv. 5 OOSM, pervenute dopo il 1° gennaio 2019, il richiedente può presentare un PIP su base volontaria. Se un PIP viene presentato su base volontaria per una tale nuova notifica, sussiste anche l'obbligo di presentare un PIP per le successive domande di modifica ai sensi dell'art. 5 cpv. 2 lett. c OM. Questa norma sull'obbligo di presentare su base regolare un PIP si applica in modo analogo ai medicinali la cui omologazione è stata richiesta prima del 1° gennaio 2019, ma per i quali un PIP viene presentato su base volontaria a Swissmedic con una domanda di modifica ai sensi dell'art. 5 cpv. 2 lett. c OM. Anche in questo caso la presentazione di un PIP è obbligatoria per tutte le successive domande di modifica ai sensi dell'art. 5 cpv. 2 lett. c OM (questo vuol dire che se un PIP viene presentato una volta, deve essere presentato sempre).

Esonero dall'obbligo di misure

Su richiesta o d'ufficio, Swissmedic può concedere un esonero dall'obbligo di stesura di un PIP o di svolgimento di studi per singole indicazioni pediatriche o fasi di sviluppo (esonero parziale), in particolare se:

- vi sono indizi che il medicamento non sia efficace nel gruppo della popolazione pediatrica o il suo impiego desti preoccupazione per motivi di sicurezza;
- la malattia che deve essere trattata con il medicamento insorge unicamente negli adulti;

- si presume che il medicamento non apporti alcun beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti pediatrici esistenti.

Swissmedic accetta deroghe per una classe (class waiver) secondo l'elenco pubblicato dall'EMA. È possibile fare riferimento a tale elenco.

5.1.2 Rinvio di misure

In determinati casi è possibile rinviare l'adozione o l'adempimento di alcune o tutte le misure del PIP, allo scopo di garantire che gli studi siano svolti esclusivamente in condizioni sicure ed eticamente accettabili e che quelli pianificati nei pazienti pediatrici non ritardino l'omologazione di medicinali per altri gruppi di popolazione.

La domanda di rinvio deve essere presentata dal richiedente e adeguatamente giustificata. Tra i motivi per un rinvio figurano in particolare la tutela della salute pubblica o ragioni di tipo scientifico o tecnico.

5.1.3 Requisiti formali

I requisiti formali si basano sulla guida complementare *Modifiche formali HMV4* e sul relativo elenco *Documenti da presentare HMV4*.

In linea generale si distingue tra due casi:

- 1° presentazione della prima e dell'ultima versione di un PIP approvata da un'autorità estera che prevede un controllo dei medicinali equivalente, incluse eventuali richieste di esonero e/o rinvio. Cfr. capitolo «PIP approvato da un'autorità estera» ed elenco Documentazione da produrre HMV4;
- 2° presentazione di un nuovo PIP redatto per Swissmedic (PIP-CH), incluse eventuali richieste di esonero e/o rinvio. Cfr. capitolo «Nuovo PIP redatto per la Svizzera».

5.1.4 Requisiti per le informazioni tecniche

I risultati rilevanti di studi/ricerche svolti in conformità con il PIP approvato devono essere inseriti nelle informazioni tecniche su base regolare e in forma appropriata, a prescindere dall'omologazione delle indicazioni pediatriche in questione da parte di Swissmedic (art. 28 OM in combinato disposto con art. 13 cpv. 2 OOMed).

Per una panoramica dei requisiti delle informazioni sul medicamento può essere consultata la guida complementare *Informazioni sul medicamento per medicinali per uso umano HMV4*.

5.1.5 Protezione dei documenti

Per tutti i tipi di domanda si applicano le prescrizioni di cui all'art. 11a e 11b LATer.

Per i medicinali omologati specificamente ed esclusivamente per uso pediatrico viene accordata una protezione dei documenti ai sensi dell'art. 11b cpv. 3 LATer solo se gli studi/le ricerche presentati sono conformi al PIP approvato ai sensi dell'art. 54a LATer e se non sussiste una protezione dei documenti per un altro medicamento omologato dall'istituto con lo stesso principio attivo e il medesimo uso pediatrico specifico.

Per ulteriori informazioni sulla protezione dei documenti consultare la guida complementare *Protezione dei documenti HMV4*.

5.1.6 Scadenze

Le scadenze si basano sulla guida complementare *Termini per le domande di omologazione HMV4*.

5.1.7 Emolumenti

Si applicano gli emolumenti previsti ai sensi dell'OEm-Swissmedic.

5.2 Processo

5.2.1 Scientific advice per PIP svizzeri

Qualora non sussista un PIP approvato da un'autorità estera con controllo dei medicinali equivalente, deve essere redatto un nuovo PIP per la Svizzera (PIP-CH), insieme a eventuali esoneri e rinvii. Nella fase iniziale di sviluppo del medicamento è consigliabile che il richiedente chiarisca con Swissmedic i punti critici relativi al PIP-CH, in particolare quelli riguardanti eventuali esoneri e/o rinvii, nell'ambito di un scientific advice meeting. La procedura si basa sulla guida complementare *Meeting aziendali nel settore titolari omologazione HMV4*.

5.2.2 Contenuto e valutazione del PIP

5.2.2.1 Nuovo PIP redatto per la Svizzera

Un PIP-CH si basa essenzialmente sulle prescrizioni dell'UE (Regolamento (CE) n. 1901/2006). In deroga al processo dell'UE, i PIP-CH (incluse eventuali richieste di esonero o rinvio) vengono di norma esaminati nell'ambito del regolare processo di valutazione della domanda di omologazione e approvati con l'omologazione. Una valutazione preliminare del PIP-CH può essere effettuata anche prima della presentazione della domanda di omologazione, nell'ambito di un scientific advice esteso².

Per l'elaborazione di un PIP-CH deve essere utilizzato il modello dell'EMA «Template for scientific document (part B-F)». Le indicazioni includono i seguenti aspetti:

- descrizione della malattia nonché della relativa diagnosi e terapia, rilevando eventuali differenze tra bambini e adulti;
- panoramica dei dati sul medicamento disponibili, compresi:
 - informazioni chimiche sulla formulazione attuale;
 - dati di studi non-clinici e clinici;
- strategia proposta, compresi:
 - alcuni o tutti i piani per una formulazione pediatrica (se necessario), incluse misure per l'adeguamento della formulazione del medicamento per favorirne l'assunzione da parte di bambini (ad es. formulazione liquida anziché in compresse);
 - descrizione degli studi complementari non-clinici;
- descrizione degli studi clinici pianificati o modellizzazione/simulazione per prevedere l'efficacia del medicamento nella popolazione pediatrica, compresi:
 - dettagli sulle tempistiche degli studi nei bambini rispetto al piano di sviluppo negli adulti;

² Scientific advice nell'ambito di una richiesta formale di approvazione di un PIP prima della presentazione della domanda di omologazione (art. 5 cpv. 6 OM)

- una richiesta di rinvio degli studi pediatrici, qualora non possano essere svolti in parallelo a quelli relativi agli adulti (cfr. capitolo «Rinvio di misure»).

La modellizzazione/simulazione è atta a ottimizzare il disegno degli studi e a ridurre al minimo il numero di pazienti in essi coinvolti. Il modello/la simulazione può sostituire lo studio clinico effettivo solo in casi eccezionali.

Per il PIP-CH devono inoltre essere considerate le linee guida dell'ICH riguardanti la pediatria.

5.2.2.2 PIP approvato da un'autorità estera

Il richiedente può presentare un PIP approvato dall'EMA, un PSP approvato dalla FDA o un PIP approvato da un'autorità estera con controllo dei medicinali equivalente, ai sensi dell'art. 5 cpv. 1 OM (inclusi eventuali esoneri e/o rinvii).

Le decisioni delle autorità estere vengono recepite da Swissmedic a condizione che i medicinali siano equiparabili (ad es. indicazioni, posologia o forma farmaceutica uguali).

I documenti da presentare si basano sull'elenco Documentazione da produrre H MV4. A seconda dei casi potrebbero essere richiesti ulteriori documenti in un secondo momento.

Non è necessario presentare a Swissmedic le modifiche successive di un PIP approvato da un'autorità estera. Le modifiche approvate da un'autorità estera, compresi gli adeguamenti delle scadenze per l'attuazione di singole misure del PIP, vengono accettate automaticamente da Swissmedic senza alcuna notifica del richiedente.

5.2.3 Adempimento degli oneri del PIP in seguito all'omologazione e integrazione delle informazioni tecniche

Per il PIP-CH, il richiedente è tenuto a presentare a Swissmedic i risultati delle misure disposte come oneri entro 60 giorni di calendario dalla ricezione dei rapporti finali degli studi.

Per i PIP approvati da autorità estere, con controllo dei medicinali equivalente, le misure previste vengono disposte cumulativamente come unico onere. Una volta attuate tutte le misure secondo il PIP, devono essere presentati a Swissmedic i relativi documenti sull'adempimento degli oneri.

Il richiedente è tenuto ad aggiornare costantemente le informazioni sul medicamento sulla base dei risultati degli studi di cui nel PIP (art. 28 OM in combinato disposto con art. 13 OOMed). A tal fine devono essere sottoposte su base regolare domande di modifica delle informazioni sul medicamento. Devono essere inseriti sia i risultati positivi sia quelli negativi.

Esempio di risultato positivo di uno studio PIP

Sulla base delle nuove informazioni acquisite, il titolare dell'omologazione presenta una richiesta di estensione dell'indicazione per una determinata fascia di età pediatrica.

Esempio di risultato negativo di uno studio PIP

Il titolare dell'omologazione presenta il rapporto di uno studio clinico nel quale è stata registrata una scarsa efficacia o un grave effetto collaterale.

Il rapporto viene valutato e i risultati devono essere illustrati nelle informazioni tecniche e per i pazienti.

Se nell'ambito dell'adempimento delle misure del PIP è stata sviluppata una forma farmaceutica destinata all'uso pediatrico, è necessario presentare in tempi brevi la relativa domanda di modifica a Swissmedic.

5.2.4 Conferma del pieno adempimento degli oneri del PIP e integrazione delle informazioni tecniche

Su richiesta, nell'ambito di un'integrazione dell'omologazione, Swissmedic può confermare l'avvenuto adempimento degli oneri stabiliti nel PIP e l'inserimento nella scheda tecnica in forma appropriata di tutte le informazioni acquisite sull'uso pediatrico (art. 9 cpv. 5 OM). Con tale disposizione di Swissmedic è possibile richiedere all'IPI un rinnovo di sei mesi di un certificato protettivo complementare (CPC) esistente o l'emissione di un nuovo CPC pediatrico, purché siano soddisfatti i requisiti riguardanti le scadenze ai sensi della Legge sui brevetti (LBI) (cfr. art. 140n e 140o LBI).

Per ottenere la conferma da Swissmedic, una volta adempiuti tutti gli oneri del PIP, il titolare dell'omologazione deve presentare una richiesta corrispondente (cfr. formulario *Piano d'indagine pediatrica HMV4*, parte C), contenente le seguenti informazioni:

- tutte le misure elencate nel PIP;
- risultati degli studi in sintesi;
- disposizione delle autorità (data e ID della richiesta) sull'adempimento delle misure;
- se del caso, elenco conciso degli adeguamenti delle informazioni tecniche e per i pazienti, indicazione dei risultati negativi degli studi.

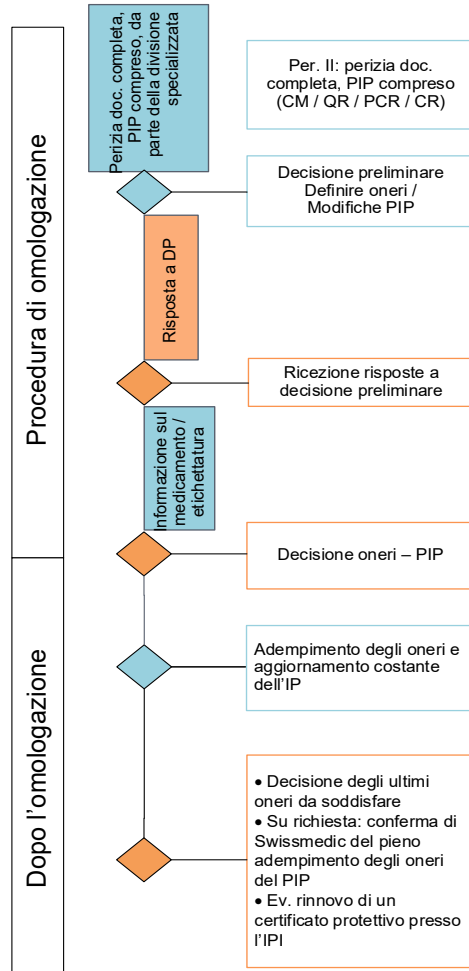
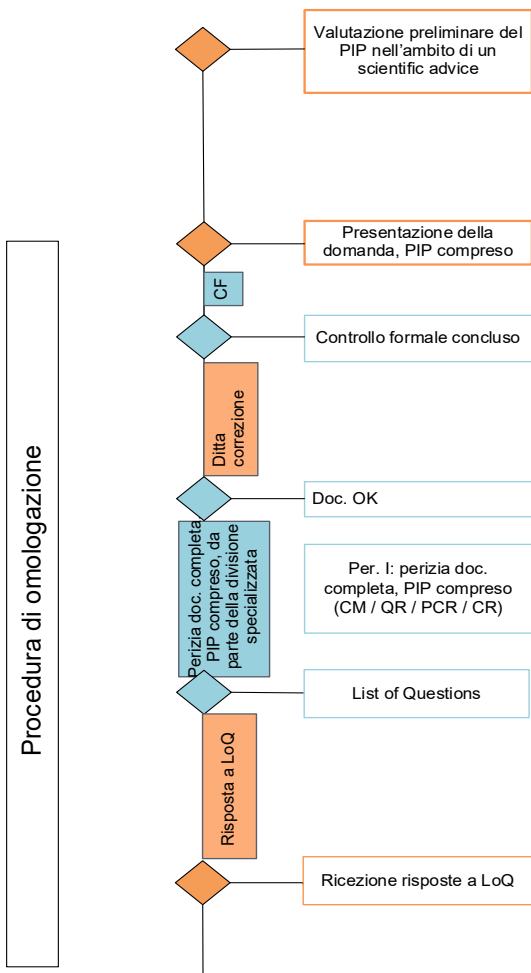
Una volta esaminata da Swissmedic, la tabella riassuntiva viene inserita nell'allegato della disposizione, con la quale viene confermato che il PIP è pienamente soddisfatto e che le nuove conoscenze acquisite sull'uso pediatrico sono state inserite in forma adeguata nelle informazioni sul medicamento.

Il titolare dell'omologazione di un MUU, avvenuta prima dell'entrata in vigore della legislazione rivista sugli agenti terapeutici, può presentare a Swissmedic una richiesta ai sensi dell'art. 9 cpv. 5 OM se:

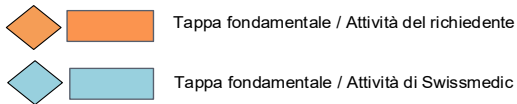
- il preparato soddisfa tutte le condizioni di cui all'art. 5 OM;
- il medicamento è sufficientemente equiparabile a quello per il quale è stato presentato il PIP estero;

i risultati degli studi pediatrici di cui al PIP sono stati inseriti in forma adeguata nelle informazioni svizzere sul medicamento.

6 Allegato



Didascalia:



Cronistoria delle modifiche

Versione	Modifica	sig
2.3	Nuova disposizione, nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
2.2	Capitolo 5.1: precisazione relativa all'obbligo di presentazione di un PIP (precisazioni in merito al contenuto che non rappresentano nuovi requisiti da rispettare)	bic/dts
2.1	Adeguamenti formali all'intestazione e al piè di pagina Nessuna modifica al contenuto della versione precedente.	dei
2.0	Precisazioni nei capitoli 5.4, 6.2.2 e 6.3	dts
1.1	Correzione nel capitolo 2.	dts
1.0	Attuazione OATer4	dts