Farmaci pediatrici: normative e altri fattori di influenza

Normative che regolamentano lo sviluppo di farmaci pediatrici

Nell'Unione Europea, un'unica legislazione regola lo sviluppo dei farmaci pediatrici e l'autorizzazione ai farmaci per uso pediatrico. Le normative UE (CE) n. 1901/2006¹ e (CE) n. 1902/2006² impongono di includere precocemente i bambini nello sviluppo dei farmaci: impongono di presentare un piano di indagine pediatrica (Paediatric Investigation Plan, PIP) una volta completati i primi studi sull'uomo, quando la comprensione dell'effetto del farmaco sta appena emergendo. La legislazione fornisce anche incentivi a chi si uniforma a questa normativa e invia i propri PIP in tempo.

Negli Stati Uniti esistono due atti legislativi che regolano lo sviluppo di farmaci pediatrici. Il primo, il Pediatric Research Equity Act (PREA) del 2003, impone la presentazione dei piani pediatrici nella maggior parte dei casi e richiede un accordo sulla valutazione pediatrica. Riguarda:

- Tutti i gruppi di età,
- Farmaci biologici e
- Malattie orfane

Il PREA impone di applicare la valutazione pediatrica al trattamento della stessa malattia o indicazione degli adulti. Afferma che possono essere richieste esenzioni e proroghe, ma occorre raggiungere un accordo prima di poter presentare la richiesta di licenza alla Food and Drug Administration (FDA) statunitense.

Il secondo atto legislativo, il Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) del 2007, è opzionale, ma il completamento della procedura BPCA fornisce un incentivo: altri 6 mesi di esclusività (Voluntary Paediatric Exclusivity, PE) per il farmaco, durante i quali non possono essere immessi sul mercato farmaci generici equivalenti. L'esito della procedura è una richiesta scritta dell'FDA e occorre raggiungere un accordo prima di avviare l'applicazione pediatrica. Una volta che la società accetta l'accordo, esso assume valore vincolante legale. La Voluntary Paediatric Exclusivity (PE) fornisce incentivi per chi completa gli studi pediatrici in base alla richiesta scritta. I farmaci biologici sono esclusi.

Tutta la legislazione statunitense ha una durata limitata, al termine della quale deve ricevere una nuova autorizzazione dal Congresso degli Stati Uniti. La legislazione PE è stata autorizzata di nuovo dal FDA Safety & Innovation Act (FDASIA) nel 2002. L'FDASIA richiede discussioni pediatriche iniziali con l'FDA, generalmente verso la fine della Fase II dello sviluppo clinico.

Al di fuori dell'Unione Europea, degli Stati Uniti e del Giappone attualmente non esistono requisiti legislativi pediatrici specifici, ma la situazione potrebbe cambiare nel futuro. Nonostante l'assenza di legislazione, in alcuni mercati vengono richiesti dati pediatrici locali per l'autorizzazione all'immissione sul mercato.

A causa di questa legislazione non è più possibile sviluppare farmaci senza tenere conto dei bambini. Ciò ha allineato maggiormente lo sviluppo di farmaci per uso pediatrico con quello di farmaci per adulti, cambiamento che ha prodotto un aumento dello sviluppo di farmaci per la popolazione pediatrica. Di conseguenza, vengono sviluppati più farmaci per i bambini.

Confronto tra la legislazione pediatrica dell'Unione Europea e degli Stati Uniti

La tabella di seguito fornisce un confronto tra la legislazione pediatrica dell'Unione Europea e degli Stati Uniti

Tabella di confronto tra la legislazione pediatrica dell'Unione Europea e degli Stati Uniti

	USA	UE
Base legale	2 processi separati: Pediatric Research Equity Act (PREA) (requisiti) Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) (incentivo)	Unificata nella legislazione: Paediatric Regulation (1901/2006)
Definizione di popolazione pediatrica	Inferiore a 16 anni di età	Inferiore a 18 anni di età
Scopo	Necessaria per tutti i nuovi prodotti, principi attivi, indicazioni, forme di dosaggio, regimi posologici o vie di somministrazione	Necessaria per tutte le nuove domande di autorizzazione all'immissione sul mercato (Marketing Authorisation Applications, MAA) e le variazioni a prodotti autorizzati e protetti da brevetto (nuove indicazioni, forme farmaceutiche e vie di somministrazione).

	USA	UE
Riservatezza	I piani pediatrici sono riservati; è pubblico solo il riassunto degli studi pediatrici.	Le decisioni riguardanti il Paediatric Investigation Plan (PIP) sono pubbliche.
Sviluppo	Durante lo sviluppo è incoraggiata la discussione sui requisiti pediatrici e gli studi associati.	Informazioni definitive sul PIP sono richieste inizialmente nella procedura di sviluppo.
Biologics licence application (BLA) / New Drug Application (NDA) / Marketing Authorisation Application(MAA)	Se nella domanda non sono inclusi dati pediatrici e/e la richiesta di esenzione e/o proroga dei requisiti pediatrici la domanda non viene presa in esame (la pre-approvazione delle informazioni non è richiesta).	Se MAA non contiene un PIP o un'esenzione/una proroga pre-approvato, non viene presa in esame.
Procedura	Procedura e tempistica generalmente flessibili per ottenere feedback durante lo sviluppo	Procedura rigida con tempistica stretta

	USA	UE
Organi di verifica	Le raccomandazioni del Paediatric Review Committee (PeRC) non sono vincolanti; la decisione finale spetta alla Food and Drug Administration (FDA).	Le raccomandazioni del Paediatric Committee (PDCO) sono vincolanti e possono essere in conflitto con quelle del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
Indagine su diverse indicazioni nella popolazione pediatrica	L'FDA non può richiedere indagini pediatriche su un'indicazione per la quale chi presenta la domanda non intende chiedere la licenza.	Il PDCO può richiedere indagini su indicazioni nella popolazione pediatrica diverse da quelle richieste per gli adulti.
Accettazione dei dati nella domanda	Sono richiesti dati riguardanti gli Stati Uniti (tranne per circostanze particolari). I dati non riguardanti gli Stati Uniti possono essere inclusi come dati di "supporto", se ottenuti conformemente ai requisiti statunitensi.	I dati raccolti a livello mondiale sono accettati.

	USA	UE
Dopo l'immissione in commercio	Necessaria una valutazione pubblica della sicurezza pediatrica (Paediatric Advisory Committee).	Non necessaria una valutazione pubblica della sicurezza pediatrica.

Riferimenti bibliografici

1. European Parliament (2006). *Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use*. Retrieved 11 July, 2021, from <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f02fd0de-82a9-42d8-9cd1-723176bb5ce0>
2. European Parliament (2006). *Regulation (EC) No 1902/2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use*. Retrieved 11, July, 2021, from <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/962e5f1e-9acf-4862-8b1b-1d5b01c8265e>

A2-1.18.5-v1.3