

II

(Meddelelser)

MEDDELELSER FRA DEN EUROPÆISKE UNIONS INSTITUTIONER OG ORGANER

KOMMISSIONEN

Meddelelse fra Kommissionen — Retningslinje om form og indhold af ansøgninger om godkendelse eller ændring af en pædiatrisk undersøgelsesplan og anmodninger om dispensationer eller udsættelser og vedrørende gennemførelsen af kontrol af overensstemmelse og om kriterier for vurdering af de gennemførte undersøgelses relevans

(2008/C 243/01)

1. INDLEDNING

Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004⁽¹⁾ (herefter »den pædiatriske forordning«) trådte i kraft den 26. januar 2007. Den pædiatriske forordning har til formål at lette udviklingen af og adgangen til lægemidler til børn, at sikre, at lægemidler til behandling af den pædiatriske befolkningsgruppe underkastes forskning af høj kvalitet og godkendes behørigt til anvendelse hos denne befolkningsgruppe, og at forbedre den tilgængelige information om anvendelse af lægemidler i de forskellige pædiatriske befolkningsgrupper. Disse målsætninger bør nås uden at udsætte den pædiatriske befolkningsgruppe for unødvendige kliniske forsøg og uden at forsinke godkendelsen af lægemidler til andre aldersgrupper.

For at opfylde disse målsætninger indfører den pædiatriske forordning en række krav til lægemiddelindustrien med hensyn til udviklingen af lægemidler og indfører belønninger til lægemiddelindustrien for fuldt ud at opfylde kravene til undersøgelser hos børn. Den pædiatriske forordning indfører en ny type markedsføringstilladelse, markedsføringstilladelse til pædiatrisk brug (PUMA), som et incitament til udvikling af ikke-patenterede lægemidler til børn. Den pædiatriske forordning indfører endvidere en ramme til styring af gennemførelsen af den pædiatriske forordning, herunder Det Pædiatriske Udvalg under Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »agenturet«).

I henhold til artikel 10 i den pædiatriske forordning fastsætter nærværende retningslinje de nærmere bestemmelser om form og indhold af ansøgninger om godkendelse eller ændring af en

pædiatrisk undersøgelsesplan og anmodninger om dispensation eller udsættelse. Retningslinjen fastsætter endvidere de nærmere bestemmelser om gennemførelsen af den kontrol af overensstemmelse, der er omhandlet i artikel 23 og artikel 28, stk. 3, i den pædiatriske forordning⁽²⁾. I henhold til artikel 45, stk. 4, i den pædiatriske forordning fastsætter retningslinjen endelig kriterier til vurdering af betydningen af de undersøgelser, der er påbegyndt før og afsluttet efter den pædiatriske forordnings ikrafttræden⁽³⁾.

Definitioner af relevans for denne retningslinje findes i direktiv 2001/83/EF, direktiv 2001/20/EF, forordning (EF) nr. 141/2000 samt i den pædiatriske forordning. Herudover anvendes følgende udtryk og definitioner i denne retningslinje.

- a) **Tilstand:** enhver afvigelse fra kroppens normale struktur eller funktion, som kommer til udtryk som en karakteristisk række tegn og symptomer (typisk en anerkendt særlig sygdom eller et anerkendt særligt syndrom).
- b) **Indikation for pædiatrisk undersøgelsesplan:** den/de foreslåede indikation(er) i den pædiatriske befolkningsgruppe med henblik på en pædiatrisk undersøgelsesplan — på tidspunktet for fremlæggelsen af en pædiatrisk undersøgelsesplan. Det oplyses, om lægemidlet er beregnet til diagnose, forebyggelse eller behandling af en tilstand.

⁽²⁾ Artikel 10 i den pædiatriske forordning lyder således: »Kommissionen udarbejder i samråd med medlemsstaterne, agenturet og andre berørte parter de nærmere bestemmelser om form og indhold, som ansøgninger om godkendelse eller ændring af en pædiatrisk undersøgelsesplan og anmodninger om dispensation eller udsættelse skal overholde for at være gyldige, og om gennemførelsen af den kontrol af overensstemmelse, der er omhandlet i artikel 23 og artikel 28, stk. 3«.

⁽³⁾ Artikel 45, stk. 4, i den pædiatriske forordning bestemmer: »Kommissionen udarbejder i samråd med agenturet retningslinjer med henblik på de kriterier, der anvendes til at vurdere de gennemførte undersøgelses relevans i henhold til stk. 3«.

⁽¹⁾ EUT L 378 af 27.12.2006, s. 1.

- c) **Foreslået terapeutisk indikation:** Den terapeutiske indikation hos voksne mennesker og/eller pædiatriske befolkningsgrupper som foreslået i den pædiatriske undersøgelsesplan på tidspunktet for fremlæggelsen af en pædiatriske undersøgelsesplan.
- d) **Indrømmet terapeutisk indikation:** Den terapeutiske indikation hos voksne mennesker og/eller pædiatriske befolkningsgrupper, som indgår i markedsføringstilladelsen. Dette vil være resultatet af vurderingen af data for kvalitet, sikkerhed og virkning, der indgives sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse.
- e) **Foranstaltninger:** som anvendt i artikel 15, stk. 2, i den pædiatriske forordning omfatter de undersøgelser, forsøg, data og farmaceutisk udvikling, der foreslås med henblik på at producere nye videnskabelige oplysninger med det formål at sikre tilvejebringelse af de data, der er nødvendige for at fastsætte betingelserne for godkendelse af et lægemiddel til behandling af den pædiatriske befolkningsgruppe, herunder udvikling af aldersrelevant formulering i alle delgrupper af den af tilstanden berørte pædiatriske befolkningsgruppe, som angivet i en pædiatriske undersøgelsesplan.

2. AFSNIT 1: FORM OG INDHOLD AF ANSØGNINGER OM GODKENDELSE ELLER ÆNDRING AF EN PÆDIATRISK UNDERSØGELSESPLAN OG ANMODNINGER OM DISPENSATIONER ELLER UDSÆTTELSE

2.1. Generelle principper og form

Det er alment erkendt, at mængden af oplysninger af relevans for ansøgninger om godkendelse eller ændring af en pædiatriske undersøgelsesplan og anmodninger om dispensation og udsættelse er væsentligt forskellig afhængigt af, om et lægemiddel befinder sig i en tidlig klinisk udviklingsfase eller allerede har en markedsføringstilladelse og undersøges med henblik på nye eller udvidede anvendelser. Eftersom der anvendes det samme format for ansøgninger om pædiatriske undersøgelsesplaner, dispensationer og udsættelser uanset produktudviklingsstadiet, er det ikke altid muligt at give dækkende oplysninger i alle ansøgningens afsnit. I så fald skal manglende data eller oplysninger angives i det relevante afsnit. Alle tilgængelige oplysninger af relevans for evalueringen af den pædiatriske undersøgelsesplan såvel som af anmodninger om dispensationer eller udsættelser skal imidlertid indgå i ansøgningerne, hvad enten de er gunstige eller ugunstige for lægemidlet. Dette omfatter detaljerede oplysninger om ufuldstændige eller afbrudte farmako-toksikologiske forsøg eller kliniske undersøgelser eller forsøg vedrørende lægemidlet, og/eller afsluttede forsøg vedrørende indikationer, som ikke er dækket af ansøgningen.

Det samme ansøgningsformat anvendes til anmodninger om godkendelse af en pædiatriske undersøgelsesplan, en dispensation, en udsættelse eller en kombination deraf. Forskellige dele af ansøgningen er bestemt til at efterkomme de forskellige typer anmodning:

- Del A: Administrative oplysninger og produktinformation
- Del B: Samlet udvikling af lægemidlet, herunder oplysninger om tilstandene
- Del C: Ansøgninger om dispensationer for bestemte lægemidler

- Del D: Pædiatriske undersøgelsesplan
- Del E: Ansøgninger om udsættelser
- Del F: Bilag.

Da det samme ansøgningsformat anvendes, kan nogle af ansøgningens afsnit ikke finde anvendelse på særlige typer ansøgninger.

En enkelt ansøgning bør dække alle delgrupper af den pædiatriske befolkningsgruppe som krævet i artikel 7, stk. 2, i den pædiatriske forordning med enten en dispensation eller en pædiatriske undersøgelsesplan (med eller uden udsættelse). Ansøgninger om lægemidler, der er omfattet af anvendelsesområdet for artikel 8 i den pædiatriske forordning, dækker eksisterende og nye indikationer, lægemiddelformer og administrationsveje. I dette tilfælde indgår en samlet pædiatriske undersøgelsesplan i ansøgningen. På tilsvarende måde når det tilsigtes at udvikle flere indikationer samtidig, indgår kun én samlet pædiatriske undersøgelsesplan i ansøgningen.

Den pædiatriske befolkningsgruppe defineres i artikel 2 i den pædiatriske forordning som »den del af befolkningen, som er mellem 0 (fødselstidspunktet) og 18 år«. Dette skal forstås som indtil, men ikke med det 18. år. Den pædiatriske befolkningsgruppe omfatter flere delgrupper som f.eks. defineret i internationale retningslinjer⁽¹⁾: spædbarn fra 0 til 27 dage, småbørn fra 1 til 23 måneder, barn fra 2 til 11 år og teenager fra 12 til 18 år. Når det anses for at være mest hensigtsmæssigt at anvende andre delgrupper, kan dette imidlertid være acceptabelt, men valget af delgruppe skal forklares og begrundes.

Ved udformningen af pædiatriske undersøgelsesplaner med henblik på markedsføringstilladelser til pædiatriske brug bør det overvejes, hvorvidt der kan være et terapeutisk behov for lægemidlet i hver pædiatriske delgruppe.

For at lette den praktiske indgivelse af ansøgninger har Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) stillet onlineformularer til rådighed, som følger nærværende retningslinjes struktur (på adressen: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. Del A: Administrative oplysninger og produktinformation

Det er erkendt, at i en tidlig fase af produktudviklingen kan det være umuligt at give dækkende svar på alle afsnit i ansøgningens del A. Alle afsnit i del A skal imidlertid udfyldes, og er der ikke oplysninger til rådighed, skal dette anføres.

2.2.1. A.1: Ansøgerens og kontaktpersonens navn eller firmanavn og adresse

Navn og adresse på ansøgeren til en pædiatriske undersøgelsesplan, dispensation eller udsættelse skal oplyses. Ansøgeren kan være en juridisk eller fysisk person eller et selskab, der er etableret i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde. Er en anden person godkendt til at kommunikere med agenturet på ansøgerens vegne under proceduren og efter agenturets afgørelse, skal navnet på denne person oplyses.

⁽¹⁾ ICH-retningslinje E11 på adressen: www.ich.org

I betragtning af at agenturets afgørelser offentliggøres, tilskyndes ansøgeren til at oplyse et kontaktpunkt (telefon/fax/e-mail) for forespørgsler fra interesserede parter, som agenturet offentliggør sammen med afgørelserne.

Det anføres, hvorvidt ansøgeren i henhold til Kommissionens forordning (EF) nr. 2049/2005 ⁽¹⁾ kvalificeres/ikke kvalificeres som en mikrovirksomhed, en lille eller en mellemstor virksomhed.

2.2.2. A.2: Det aktive stofs navn

Det aktive stof nævnes ved dets anbefalede internationale fællesnavn (INN), hvis relevant ledsaget af dets salt- eller hydratform. Hvis et anbefalet INN endnu ikke er tilgængeligt, opgives det foreslåede INN. Findes der ikke et INN-navn, anvendes det navn, der er optaget i den europæiske farmakopé, og hvis stoffet ikke er optaget i den europæiske farmakopé, anvendes trivialnavnet. I mangel af et trivialnavn opgives den nøjagtige videnskabelige betegnelse. Stoffer, for hvilke der ikke findes en nøjagtig videnskabelig betegnelse, beskrives ved en angivelse af, hvordan og af hvad de er fremstillet, og når det er relevant, suppleret med alle andre relevante oplysninger. En virksomheds- eller laboratoriekode kan ikke anvendes som den eneste identifikator af det aktive stof.

I betragtning af tidsplanen for indgivelse af ansøgninger, kan midlertidige navne på det aktive stof oplyses. I denne situation og såfremt ansøgningen genfremsendes (f.eks. med henblik på ændring af en pædiatrisk undersøgelsesplan) foreslås det at registrere alle successive navneændringer i dokumentet.

2.2.3. A.3: Lægemedeltype

Den lægemedeltype, som omhandles i ansøgningen (f.eks. en kemisk enhed, et biologisk lægemediel, en vaccine, et lægemediel til genterapi, et lægemediel til somatisk celleterapi osv.) skal angives. Derudover skal, hvis muligt, farmakologisk target og aktionsmekanisme angives. Hvis der er anvist en farmakoterapeutisk gruppe og ATC-kode (Anatomical Therapeutic Chemical code), oplyses disse. For lægemedler, der endnu ikke er godkendt i Fællesskabet, eller for godkendte lægemedler, hvor en ny indikation er foreslået med henblik på udvikling, skal den/de tilstand/e, hos voksne og børn, som lægemedlet på ansøgnings-tidspunktet er planlagt til at diagnosticere, forebygge eller behandle, anføres efter et godkendt klassifikationssystem, som f.eks. WHO's internationale sygdomsklassifikation »International Classification of Diseases« (ICD-10).

2.2.4. A.4: Detaljerede oplysninger om lægemedlet

De nøjagtige oplysninger, der skal gives, afhænger af, om ansøgningen vedrører:

- 1) artikel 7 i den pædiatriske forordning, et lægemediel, som endnu ikke er godkendt i Fællesskabet (EØS)

⁽¹⁾ EUT L 329 af 16.12.2005, s. 4.

- 2) artikel 8 i den pædiatriske forordning, et lægemediel, der er godkendt i Fællesskabet (EØS) og omfattet af et supplerende beskyttelsescertifikat eller et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat, eller

- 3) artikel 30 i den pædiatriske forordning, et lægemediel, der udvikles med henblik på markedsføringstilladelse til pædiatrisk brug.

For lægemedler, der er omfattet af artikel 7 eller 8 i den pædiatriske forordning, gives der oplysninger om alle de forskellige formuleringer, der er under udvikling, uanset fremtidig anvendelse i den pædiatriske befolkningsgruppe. For ansøgninger vedrørende lægemedler, som er omfattet af artikel 8, gives der endvidere oplysninger om godkendt styrke og lægemedelform/administrationsvej i afsnit A6. For lægemedler, der udvikles med henblik på markedsføring til pædiatrisk brug, gives der oplysninger om den foreslåede styrke, lægemedelform og administrationsvej.

2.2.5. A.5: Forskriftsmæssige oplysninger om kliniske forsøg vedrørende tilstanden og udviklingen i den pædiatriske befolkningsgruppe

I dette afsnit gives der forskriftsmæssige oplysninger om kliniske forsøg med tilknytning til tilstanden og udviklingen i den pædiatriske befolkningsgruppe i skemaformat. For kliniske forsøg gennemført inden for EØS anføres et skema over kliniske forsøg af relevans for tilstanden hos børn, og hos voksne, hvis det er relevant for udviklingen i den pædiatriske befolkningsgruppe. For kliniske forsøg gennemført uden for EØS anføres et skema over kliniske forsøg kun udført hos børn og relevante for tilstanden.

Uanset om oplysningerne vedrører undersøgelser gennemført i EØS eller uden for EØS skal de indeholde en erklæring om, hvorvidt hvert enkelt klinisk forsøg er gennemført i overensstemmelse med god klinisk praksis.

2.2.6. A.6: Lægemedlets markedsføringstilladelsesstatus

Der oplyses om lægemedlets markedsføringstilladelsesstatus i skemaformat.

For endnu ikke godkendte lægemedler, som efterfølgende vil blive omfattet af kravene i artikel 7 i den pædiatriske forordning, oplyses markedsføringstilladelsesstatus uden for EØS.

For markedsførte lægemedler, der er omfattet af et supplerende beskyttelsescertifikat eller et patent, der opfylder betingelserne for udstedelse af et supplerende beskyttelsescertifikat, som efterfølgende vil blive omfattet af artikel 8 i den pædiatriske forordning, oplyses markedsføringstilladelsesstatus i EØS, og vedrørende godkendelsesstatus uden for EØS indgår kun oplysninger om godkendelser for børn.

For lægemidler, der udvikles til pædiatrisk brug, gives der oplysninger om markedsføringstilladelse for godkendte lægemidler i EØS, der indeholder det samme aktive stof.

Der gives detaljerede oplysninger om ethvert regulerende indgreb til af sikkerhedsgrunde at begrænse brugen af lægemidler uden for EØS. Dette omfatter tilbagetrækning af et lægemiddel, begrænsning af indikation eller ny kontraindikation for lægemidlet.

2.2.7. A.7: Rådgivning fra en tilsynsmyndighed vedrørende lægemidlers pædiatriske udvikling

Det Pædiatriske Udvalg skal have adgang til afgørelser, udtalelser og råd (herunder videnskabelig rådgivning), der er givet af kompetente myndigheder, herunder myndigheder i tredjelande, om lægemidlets pædiatriske udvikling. Dette omfatter enhver skriftlig anmodning om pædiatriske oplysninger fra en tilsynsmyndighed. En kopi af alle relevante dokumenter vedlægges i ansøgningens del A.10.

2.2.8. A.8: Status for lægemidler til sjældne sygdomme i EØS

Det skal klart fremgå, om lægemidlet er blevet udpeget som lægemiddel til sjældne sygdomme ved Europa-Kommissionens afgørelse. For lægemidler udpeget som et lægemiddel til sjældne sygdomme oplyses nummeret i fællesskabsregistret for lægemidler til sjældne sygdomme. Hvis der ansøges om at få et lægemiddel udpeget som lægemiddel til sjældne sygdomme, skal dette angives, og for verserende ansøgninger skal nummeret i EMEA's Orphan Designation Procedure oplyses.

2.2.9. A9: Planlagt ansøgning om markedsføringstilladelse/line extensions/ændringer

Den planlagte dato for indgivelse af ansøgning om markedsføringstilladelse eller i givet fald ændring af en sådan skal oplyses sammen med en angivelse af, om ansøgningen kan forventes behandlet via den centraliserede eller gensidige anerkendelses-/decentraliserede procedure. For endnu ikke godkendte lægemidler, som efterfølgende vil blive omfattet af kravene i artikel 7 i den pædiatriske forordning, oplyses datoen for afslutning af farmakokinetiske undersøgelser hos voksne.

2.2.10. A.10: Vedlagt dokumentation

Følgende dokumenter vedlægges i dette afsnit, hvis sådanne findes:

- en bemyndigelseserklæring for den person, der er godkendt til at kommunikere på ansøgerens vegne
- en kopi af videnskabelig rådgivning, der er givet af EMEA's Udvalg om Humanmedicinske Lægemidler (CHMP)
- en kopi af videnskabelig rådgivning, der er givet af nationale kompetente myndigheder i EØS
- en kopi af en skriftlig anmodning fra Food and Drug Administration (FDA) (den amerikanske fødevarer- og lægemiddel-

tilsynsmyndighed) og/eller råd/udtalelse/afgørelse vedrørende pædiatriske oplysninger, der er givet af en tilsynsmyndighed uden for EØS

- en kopi af Kommissionens beslutninger om lægemidler til sjældne sygdomme
- en kopi af forudgående EMEA-afgørelser om pædiatriske undersøgelsesplaner eller en negativ udtalelse om sådanne planer fra Det Pædiatriske Udvalg
- en kopi af et repræsentativt produktresumé, der for nylig er udstedt i EØS.

2.2.11. A.11: Skema over oversættelser af EMEA-afgørelsen

Hvis der anmodes om EMEA-afgørelsen på et andet officielt EU-sprog end engelsk, oplyses navnet på det aktive stof, tilstanden, lægemiddelformen og administrationsvejen på det pågældende sprog.

2.3. Del B: Samlet udvikling af lægemidlet, herunder oplysninger om tilstandene

For lægemidler, der udvikles med henblik på ansøgninger, som vil blive omfattet af kravene i artikel 7 og 8 i den pædiatriske forordning, skal del B for hver indikation og hver delgruppe af den pædiatriske befolkningsgruppe opregne, hvordan kravene i artikel 7 og 8 vil blive opfyldt. Denne del skal endvidere indeholde detaljerede oplysninger om sygdommene/tilstandene i den pædiatriske befolkningsgruppe, herunder ligheden hos voksne og pædiatriske befolkningsgrupper, og inden for de forskellige pædiatriske delgrupper prævalens, incidens, diagnose og behandlingsmetoder samt alternative behandlinger.

Når lægemidlet udvikles alene til brug hos børn, er nogle af de i del B krævede oplysninger eventuelt ikke tilgængelige, hvilket klart skal anføres.

2.3.1. B.1: Diskussion om sygdommens/tilstandens ligheder og forskelle i forskellige befolkningsgrupper

For hver sygdom eller lidelse, som allerede er genstand for en godkendt indikation såvel som for hver sygdom eller tilstand, som er genstand for ny udvikling (dvs. for nye lægemidler eller nye indikationer for godkendte lægemidler), skal ansøgningen anføre, om de forekommer i den pædiatriske befolkningsgruppe. Der gives en beskrivelse af sygdommene eller tilstandene med henblik på at drøfte potentielle forskelle eller ligheder:

- mellem den voksne og den pædiatriske befolkningsgruppe
- mellem de pædiatriske delgrupper.

Der lægges vægt på sygdommens alvor, ætiologi, epidemiologi, kliniske manifestationer og prognose samt patofysiologi i de pædiatriske delgrupper. Dette kan baseres på offentliggjorte referencer eller lærebøger.

Der gives oplysninger om den tidligste alder for sygdoms/tilstandens debut eller den berørte aldersgruppe, og hvis muligt incidens og/eller prævalens i Fællesskabet, især hvis det er formålet at ansøge om dispensation for et bestemt lægemiddel, der dækker særlige pædiatriske delgrupper. Disse oplysninger kan baseres på offentliggjorte referencer, hvis sådanne findes.

Der gives en kort beskrivelse af de farmakologiske egenskaber og aktionsmekanismen. Der gives en beskrivelse af forventede forskelle og ligheder i lægemidlets sikkerheds- og virkningsprofil (kendt eller forventet) med fokus på en sammenligning:

- mellem den voksne og den pædiatriske befolkningsgruppe
- mellem de pædiatriske delgrupper.

2.3.2. B.2: Nuværende diagnosticerings-, forebyggelses- og behandlingsmetoder i pædiatriske befolkningsgrupper

For hver sygdom eller tilstand, der allerede er godkendt, såvel som for hver sygdom eller tilstand, der er genstand for ny udvikling (dvs. med henblik på nye lægemidler eller nye indikationer til godkendte lægemidler) skal diagnosticerings-, forebyggelses- og behandlingsindgreb, der er tilgængelige i Fællesskabet, identificeres, idet der henvises til videnskabelig og medicinsk litteratur eller andre relevante oplysninger. Dette omfatter ikke-godkendte behandlingsmetoder, hvis de repræsenterer den fagligt acceptable standard, f.eks. hvis de er nævnt i internationalt anerkendte behandlingsretningslinjer. Dette præsenteres i skemaformat for at lette henvisningen.

Af de identificerede tilgængelige behandlinger skal listen, når oplysningerne er tilgængelige, omfatte lægemidler godkendt af nationale myndigheder i mindst én medlemsstat og lægemidler godkendt inden for rammerne af en centraliseret procedure i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004. Dette kan præsenteres som en oversigtstabel. For at Det Pædiatriske Udvalg så vidt muligt har et overblik over den eksisterende diagnosticering, forebyggelse eller behandling af tilstanden, angives andre metoder til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af den pågældende sygdom eller tilstand, såsom kirurgiske indgreb, radiologiske teknikker, diæt og fysiske processer, der anvendes i Fællesskabet. I den forbindelse fremlægges særnavn og godkendt/e anvendelse/r for medicinske anordninger. For medicinske anordninger, som er omfattet af anvendelsesområdet for direktiv 93/42/EØF, skal listen indeholde alle anordninger, der er markedsført i henhold til dette direktiv, og i forbindelse med aktive, implantable anordninger, som er omfattet af anvendelsesområdet for direktiv 90/385/EØF, de anordninger, der er markedsført og taget i brug i overensstemmelse med dette direktiv.

Hvis metoder til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af den pågældende tilstand er blevet optaget i opgørelsen over terapeutiske behov, der er udarbejdet i henhold til artikel 43 i den pædiatriske forordning, bør disse oplysninger fremhæves.

2.3.3. B.3: Betydelige terapeutiske fordele og/eller dækning af et terapeutisk behov

På grundlag af artikel 6, stk. 2 ⁽¹⁾, artikel 11, stk. 1, litra c) ⁽²⁾ og artikel 17, stk. 1 ⁽³⁾ i den pædiatriske forordning vurderer Det Pædiatriske Udvalg, hvorvidt anvendelsen af lægemidlet enten ved brug som et godkendt produkt eller ved gennemførelsen af kliniske forsøg hos børn forventes at være af betydelig terapeutisk fordel for børn og/eller dække et terapeutisk behov hos børn, og denne vurdering vil være afgørende ved fastsættelsen af, om en pædiatrisk undersøgelsesplan får en positiv udtalelse, eller om der gives dispensation.

For at gøre det muligt for Det Pædiatriske Udvalg at foretage sin vurdering, skal ansøgningen indeholde en sammenligning af det lægemiddel, som er genstand for ansøgningen, med de nuværende metoder til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af de sygdomme/tilstande, som er genstand for de påtænkte indikationer hos børn, der er omhandlet i afsnit B.2.

Ved overvejelserne over betydelige terapeutiske fordele tager Det Pædiatriske Udvalg hensyn til karakteren af den tilstand, der skal behandles (diagnosticeres eller forebygges), og de tilgængelige data om det pågældende lægemiddel.

På dette grundlag kan betydelige terapeutiske fordele baseres på et eller flere af de følgende forhold:

- a) rimelig forventning om sikkerhed og virkning for markedsført eller ny medicin til behandling af en pædiatrisk tilstand, hvis intet godkendt pædiatrisk lægemiddel er på markedet
- b) forventet forbedret virkning i en pædiatrisk befolkningsgruppe sammenlignet med den nuværende fagligt acceptable standard for behandling, diagnosticering og forebyggelse af den pågældende tilstand
- c) forventet forbedring af sikkerheden i forbindelse med bivirkninger eller potentielle medicineringsfejl i en pædiatrisk befolkningsgruppe sammenlignet med den nuværende fagligt acceptable standard for behandling, diagnosticering eller forebyggelse af den pågældende tilstand
- d) forbedret doseringsordning eller indgivelsesmåde (antal doser pr. dag, oral sammenlignet med intravenøs indtagelse, nedsat behandlingsvarighed), der fører til forbedret sikkerhed, virkning eller overensstemmelse
- e) tilgængelighed af en ny klinisk relevant aldersrelevant formulering

⁽¹⁾ Artikel 6, stk. 2, i den pædiatriske forordning bestemmer, at »i forbindelse med udførelsen af sine opgaver overvejer Det Pædiatriske Udvalg, om de foreslåede undersøgelser kan forventes at medføre betydelige terapeutiske fordele for og/eller dække et terapeutisk behov hos den pædiatriske befolkningsgruppe eller ej«.

⁽²⁾ Artikel 11, stk. 1, litra c), bestemmer en grund til at give dispensation, nemlig hvis »det pågældende lægemiddel ikke medfører betydelige terapeutiske fordele i forhold til eksisterende behandlingsformer for pædiatriske patienter«.

⁽³⁾ I artikel 17, stk. 1, hedder det, at efter modtagelsen af et forslag til pædiatrisk undersøgelsesplan vedtager Det Pædiatriske Udvalg en udtalelse om »[...] hvorvidt de forventede terapeutiske fordele berettiger de foreslåede undersøgelser«.

- f) tilgængelighed af klinisk relevant og ny terapeutisk viden med henblik på anvendelsen af lægemidlet i den pædiatriske befolkningsgruppe, der fører til forbedret virkning eller sikkerhed af lægemidlet i den pædiatriske befolkningsgruppe
- g) anden aktionsmekanisme med potentielle fordele for den/de pædiatriske befolkningsgruppe/r med hensyn til forbedret virkning eller sikkerhed
- h) eksisterende behandlingsformer er ikke tilfredsstillende, og der er behov for alternative metoder med et forbedret forventet forhold mellem risici og fordele
- i) forventet forbedring af barnets livskvalitet.

Da erfaringen med anvendelsen af lægemidlet i den pædiatriske befolkningsgruppe eventuelt ikke er tilgængelig eller er meget begrænset på et tidligt stadium af udviklingen af et lægemiddel, kan betydelige terapeutiske fordele også baseres på begrundede og plausible antagelser. For at gøre det muligt for Det Pædiatriske Udvalg at foretage sine vurderinger skal ansøgningen undersøge disse antagelser på grundlag af en overbevisende argumentation og relevant litteratur. Såfremt betydelige terapeutiske fordele ikke kan begrundes på det tidlige stadium af udviklingen af et lægemiddel, vil Det pædiatriske Udvalg, når det er relevant, overveje dispensation eller udsættelse.

Hvis det terapeutiske behov er opført i opgørelsen over terapeutiske behov, der er udarbejdet af Det Pædiatriske Udvalg i henhold til artikel 43 i den pædiatriske forordning, skal ansøgningen henvises til opgørelsen ⁽¹⁾. Hvis ansøgeren anser den foreslåede pædiatriske udvikling for at dække et terapeutisk behov, og dette terapeutiske behov endnu ikke er opført i opgørelsen som udarbejdet af Det Pædiatriske Udvalg, skal der fremlægges tilstrækkelige oplysninger til at forklare denne antagelse.

2.4. Del C: Ansøgninger om dispensation for et bestemt lægemiddel

En dispensation kan udstedes med henvisning til en eller flere specificerede delgrupper i den pædiatriske befolkningsgruppe, en eller flere specificerede terapeutiske indikationer eller en kombination af disse (artikel 11, stk. 2, i den pædiatriske forordning). Anmodninger om dispensation for et bestemt lægemiddel skal klart definere deres anvendelsesområde med hensyn til pædiatriske delgruppe og indikation.

Da en dispensation efterfølgende kan anvendes til delvis eller fuld opfyldelse af kravene i andet afsnit af artikel 8 i den pædiatriske forordning, skal administrationsvej og lægemiddelform præciseres.

2.4.1. C.1: Gruppedispensation

Ingen dispensation for et bestemt lægemiddel er eventuelt nødvendig for at opfylde kravene i artikel 7 og 8 i den

⁽¹⁾ Artikel 43 i den pædiatriske forordning bestemmer, at EMEA skal gøre opgørelsen offentligt tilgængelig senest den 26. januar 2010.

pædiatriske forordning, hvis den terapeutiske indikation og delgruppen i den pædiatriske befolkningsgruppe allerede er dækket af en gruppedispensations ⁽²⁾. Hvis kravene i artikel 7 og 8 i den pædiatriske forordning delvis er dækket af gruppedispensations, men en dispensation for et bestemt lægemiddel er nødvendig for at opfylde kravene, henvises der til gruppedispensations ved præcisering af anvendelsesområdet for dispensations for det bestemte lægemiddel.

Virksomheder tilskyndes til at meddele Det Pædiatriske Udvalg, hvis der foreligger nye oplysninger, der tyder på, at en gruppedispensations eller en dispensation for et bestemt lægemiddel bør genbehandles i overensstemmelse med artikel 14, stk. 2, i den pædiatriske forordning.

2.4.2. C.2: Grunde til dispensation for et bestemt lægemiddel

Grundene til en dispensation er defineret i artikel 11 i den pædiatriske forordning.

2.4.2.1. C.2.1: Det pågældende lægemiddel eller den pågældende lægemiddelgruppe må antages ikke at have den tilsigtede virkning eller frembyde den fornødne sikkerhed i hele eller en del af den pædiatriske befolkningsgruppe

Artikel 11, stk. 1, litra a), i den pædiatriske forordning anfører en særlig grund til indrømmelse af dispensation, nemlig at »det må antages, at det pågældende lægemiddel eller den pågældende lægemiddelgruppe ikke vil have den tilsigtede virkning eller frembyde den fornødne sikkerhed i hele eller en del af den pædiatriske befolkningsgruppe«. På dette grundlag kan en anmodning om dispensation baseres på godtgørelsen af åbenbart manglende virkning i den/de pædiatriske befolkningsgruppe/r. Ansøgningen skal for de forskellige pædiatriske delgrupper tage hensyn til alvoren af tilstanden/sygdommen og tilgængeligheden af andre metoder som anført i del B. Alle foreliggende beviser fremlægges (krydsreference til oplysningerne i del B) med beskrivelse af den manglende virkning i den pædiatriske befolkningsgruppe som helhed eller i givet fald i delgrupper. Begrundelsen baseres på observerede virkninger i ikke-kliniske modeller, undersøgelser og forsøg, når sådanne findes.

Begrundelsen for en dispensation baseret på bevis for, at det pågældende lægemiddel ikke frembyder den fornødne sikkerhed, kan være forskellig alt efter den eksisterende erfaring med lægemidlet, idet alle enkeltheder om et lægemiddels sikkerhedsprofil sædvanligvis kun forekommer, efter at lægemidlet er blevet markedsført. Begrundelse for en dispensation af disse grunde kan omfatte lægemidlets eller lægemiddelgruppens farmakologiske egenskaber, resultater fra ikke-kliniske undersøgelser, kliniske forsøg eller efter-markedsføringsdata. Ansøgeren specificerer, om der er kendskab til eller formodning om et specifikt sikkerhedsspørgsmål.

På et tidligt udviklingsstadium vil manglende tilgængelige data om sikkerhed og virkning hos den pædiatriske befolkningsgruppe ikke blive accepteret som eneste begrundelse for dispensation.

⁽²⁾ Gruppedispensations skal offentliggøres på EMEA's website i henhold til artikel 12 og artikel 25, stk. 7, i den pædiatriske forordning.

2.4.2.2. C.2.2: Den sygdom eller tilstand, som lægemidlet eller lægemiddelgruppen er beregnet til, forekommer kun hos voksne befolkningsgrupper

Artikel 11, stk. 1, litra b), i den pædiatriske forordning anfører en særlig grund til indrømmelse af dispensation, nemlig at »den sygdom eller tilstand, som lægemidlet eller lægemiddelgruppen er beregnet til, forekommer kun hos voksne«. På dette grundlag kan begrundelsen baseres på detaljeret begrundelse vedrørende incidens eller prævalens af sygdommen i forskellige befolkningsgrupper. For dispensationer, der dækker hele den pædiatriske befolkningsgruppe, skal begrundelsen især fokusere på den tidligste alder for tilstandens/sygdommens debut. For dispensationer for specifikke delgrupper skal begrundelsen fokusere på incidens eller prævalens hos de forskellige pædiatriske delgrupper, der er afgrænset i del B.

2.4.2.3. C.2.3: Det pågældende lægemiddel medfører ikke betydelige terapeutiske fordele i forhold til eksisterende behandlingsformer for pædiatriske patienter

Artikel 11, stk. 1, litra c), i den pædiatriske forordning anfører en særlig grund til indrømmelse af dispensation, nemlig at »det pågældende lægemiddel medfører ikke betydelige terapeutiske fordele i forhold til eksisterende behandlingsformer for pædiatriske patienter«. På dette grundlag kan begrundelse for en dispensation baseres på manglende betydelige terapeutiske fordele.

Når der anmodes om dispensation baseret på manglende betydelige terapeutiske fordele, især når ansøgningen indgives, før de kliniske forsøgsdata er tilgængelige, kan begrundelse for dispensation baseres på en detaljeret diskussion om eksisterende behandlingsmetoder og ekstrapoleringer fra ikke-kliniske eller voksne kliniske data, hvis sådanne findes.

2.5. Del D: Pædiatriske undersøgelsesplan

2.5.1. D.1: Foreslået samlet strategi for pædiatriske udvikling

Mens del B omhandler samlet udvikling af et lægemiddel, herunder udviklingsarbejde i forhold til den voksne befolkning samt oplysninger om medicinske tilstande, fokuserer del D specifikt på udvikling af lægemidlet til den pædiatriske befolkningsgruppe.

2.5.1.1. D.1.1: Indikation vedrørende pædiatriske undersøgelsesplan

Den/de foreslåede indikation(er) anføres for den pædiatriske befolkningsgruppe med henblik på en pædiatriske undersøgelsesplan og dækker alle eller en del af delgrupperne, som relevant. Denne del præciserer, om lægemidlet er beregnet til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af de pågældende sygdomme/tilstande.

2.5.1.2. D.1.2: Udvalgt/e aldersgruppe/r

En pædiatriske undersøgelsesplan skal dække alle delgrupper i den pædiatriske befolkningsgruppe, som ikke er dækket af en dispensation. Hvilke aldersgrupper, der skal undersøges, skal begrundes og kan variere alt efter lægemidlets farmakologi, tilstandens manifestation i forskellige aldersgrupper og andre faktorer. Medmindre andet begrundes, skal ansøgningen henvises til aldersklassifikationen i ICH/CHMP's retningslinje E11. Disse aldersklasser er imidlertid brede og kan omfatte forskellige modningsniveauer. Ud over alder kan klassifikationen af den pædiatriske befolkningsgruppe baseres på andre variabler, som f.eks. gestationsalder, pubertetsstade/r og nyrefunktion.

2.5.1.3. D.1.3: Oplysninger om kvalitet, ikke-kliniske og kliniske data

Ansøgningen skal skitsere lægemidlets udvikling, herunder den farmaceutiske udvikling, der er relevant for pædiatriske udvikling, og resultaterne heraf, hvis sådanne findes. Et udkast til de planlagte undersøgelser hos voksne bør også fremlægges. Dette kan have form af en »investigatorbrochure« i resumé-form. De fuldstændige undersøgelsesrapporter med ikke-kliniske og kliniske undersøgelser behøver ikke at fremlægges, men stilles til rådighed efter anmodning. Ansøgningen skal tage hensyn til eksisterende videnskabelig vejledning/rådgivning og begrunde enhver afvigelse af hensyn til udviklingen.

Ansøgningen bør endvidere indeholde en oversigt over oplysninger om lægemidlet i den pædiatriske befolkningsgruppe med henvisning til videnskabelig og medicinsk litteratur eller andre relevante oplysninger, såsom rapporter fra off label-anvendelse, uautoriseret anvendelse eller accidentale eksponeringer såvel som kendte klassevirkninger.

2.5.2. D.2: Strategi vedrørende kvalitetsaspekter

Denne afdeling omhandler kemiske, farmaceutiske, biologiske og biofarmaceutiske aspekter i forbindelse med indgiften af lægemidlet hos de relevante pædiatriske delgrupper. Diskussionen tager hensyn til lægemidlets farmaceutiske udvikling og bør udover de normale krav med henblik på den farmaceutiske udvikling omhandle kritiske spørgsmål som:

- behov for specifikke formuleringer eller doseringsformer i forhold til den/de valgte aldersgruppe/r og diskussion om fordelene ved den valgte formulering eller doseringsform
- kvalitativ og kvantitativ sammensætning, hvis sådanne findes
- tilgængelighed/tidsramme for udvikling af en aldersrelevant doseringsform
- potentielle spørgsmål vedrørende formulering (f.eks. hjælpestoffers egnethed for den pædiatriske befolkningsgruppe)
- indgivning af medicinen til pædiatriske delgrupper (f.eks. anvendelse af særlige indgivningsanordninger, mulighed for at iblandes mad, beholderens lukkemekanisme osv.)

— formuleringens acceptabilitet (herunder smag) — dvs. dens hensigtsmæssighed, berettiget fra et fysisk-kemisk, biologisk og fysiologisk synspunkt. Såfremt det ikke er muligt at udvikle en formulering, som er relevant og acceptabel til pædiatrisk brug i industriel målestok, skal ansøgningen anføre, hvordan det agtes at fremme en magistrelt tilberedt individuel færdig-til-brug pædiatrisk formulering.

Tilføjjelsen af en pædiatrisk indikation kan resultere i et behov for en ny lægemiddelform eller ny styrke, f.eks. væske i stedet for tabletter eller tabletter med en ny doseringsstyrke, fordi den eksisterende lægemiddelform eller styrke ikke er egnet til at anvendes i alle eller en del af de relevante pædiatriske befolkningsgrupper. Dette indebærer, at egnetheden af eksisterende lægemiddelformer/styrker altid bør diskuteres i en pædiatrisk undersøgelsesplan. Der bør altid tages hensyn til etniske eller kulturelle forskelle med hensyn til administrationsvej, acceptable doseringsformer og hjælpestoffer.

2.5.3. D.3: Strategi vedrørende ikke-kliniske aspekter

I dette afsnit drøftes strategien for ikke-klinisk udvikling, som der er behov for udover den traditionelle ikke-kliniske udvikling eller allerede eksisterende data. Hvis humane sikkerhedsdata og tidligere dyreforsøg anses for utilstrækkelige til at give sikkerhed for den sandsynlige sikkerhedsprofil i den omhandlede pædiatriske aldersgruppe, skal unge dyreforsøg betragtes individuelt. Følgende forhold tages i betragtning under hensyn til eksisterende videnskabelig vejledning:

— farmakologi:

- behovet for at tilvejebringe proof-of-concept for brugen i pædiatriske befolkningsgrupper, f.eks. ved anvendelse af ikke-kliniske *in vitro* og/eller *in vivo* modeller
- behovet for farmakodynamiske undersøgelser (f.eks. at fastsætte et doseringsforhold for et farmakodynamisk endepunkt, hvis der findes en pålidelig dyremodel til at begrunde valget af de mest relevante arter til potentielle unge dyreforsøg)
- behovet for sikkerhedsfarmakologi (undersøgelser med anvendelse af ikke-kliniske *in vitro* og/eller *in vivo* modeller til undersøgelse af en særlig funktion af det fysiologiske system)

— farmakokinetik:

- behovet for særlige undersøgelser til begrundelse af de mest relevante arter til potentielle unge dyreforsøg

— toksikologi:

- behovet for specifikke toksicitetsundersøgelser, herunder toksikokinetik hos unge dyr
- behovet for toksicitetsundersøgelser med henblik på at behandle særlige endepunkter, f.eks. neurotoksicitet, immunotoksicitet eller nefrotoksicitet på et bestemt udviklingstrin

- behovet for yderligere undersøgelser af lokal tolerance f.eks. med henblik på doseringsformer til lokal anvendelse.

2.5.4. D.4: Strategi vedrørende kliniske aspekter

I dette afsnit drøftes og begrundes strategien for klinisk pædiatrisk udvikling i forhold til standardudviklingen (herunder udviklingen hos voksne og i forhold til eksisterende data).

I dette afsnit præsenteres den samlede kliniske strategi til støtte for lægemiddeludviklingen i indikationerne vedrørende pædiatriske undersøgelsesplaner og aldersdelgruppe/r. Dette bør omfatte kritiske aspekter af undersøgelsesudformning og præsentere styrker og begrænsninger af den foreslåede kliniske udvikling. Egnetheden af endepunkter efter alder behandles (den konkrete udformning af hver enkelt undersøgelse beskrives i afdeling D5). Der gives detaljerede oplysninger om den formulering, der skal anvendes, og der fremsættes planer for, hvordan der bygges bro mellem de forskellige formuleringer.

Ansøgningen drøfter i sin strategi mulig ekstrapolering fra voksne data til pædiatriske patienter, såvel som fra ældre aldersgrupper til yngre. Samspillet (for så vidt angår fælles undersøgelser, data og køreplaner) mellem udvikling hos voksne og pædiatriske befolkningsgrupper forklares.

Ansøgningen bør omfatte begrundelser til støtte for dosering, formulering/er og administrationsvej/e. Drøftelsen afspejler, hvilke data der er behov for med henblik på gennemførelsen af undersøgelserne, således at der kan bygges bro til tidsplanen for undersøgelserne i den samlede udviklingsplan.

Ansøgningen skal begrunde, at de mennesker, der beregnes at indgå i forsøgene, er repræsentative for den befolkningsgruppe, hvor lægemidlet vil blive anvendt. Forsøg udføres, hvor det er muligt, i de mindst sårbare grupper (dvs. hos voksne i stedet for børn, hos ældre børn i stedet for yngre). Hvis resultaterne ikke kan ekstrapoleres til yngre grupper, gives en begrundelse herfor.

Følgende aspekter bør i givet fald tages i betragtning:

— farmakodynamiske undersøgelser:

- farmakodynamiske forskelle mellem voksne og pædiatriske befolkningsgrupper (f.eks. betydningen af modningen af receptorer og/eller systemer)
- ekstrapolering fra forskellige befolkningsgrupper (fra voksne og/eller for ældre pædiatriske aldersgrupper), herunder eventuelt brugen af farmakodynamisk modellering
- behovet for særlige undersøgelser i bestemte aldersgrupper
- drøftelse af biomarkører for farmakokinetik/farmakodynamik
- anvendelse af farmakodynamisk tilgang, navnlig hvis farmakokinetik ikke kan måles

- farmakokinetiske undersøgelser:
 - muligheden for at ekstrapolere virkning og sikkerhed fra en voksen eller ældre aldersgruppe baseret på farmakokinetik
 - muligheden for at anvende spredte farmakokinetiske prøver
 - anvendelsen af farmakokinetiske/farmakodynamiske undersøgelser til at bygge bro mellem virkning og sikkerhed hos voksne eller ældre aldersgrupper
 - muligheden for at støtte farmakokinetik i bestemte aldersgrupper ved anvendelse af information, eller for at ekstrapolere farmakokinetik fra andre befolkningsgrupper
 - drøftelse om aldersgrupper, hvor der er behov for mere omfattende undersøgelser f.eks. som følge af forventet høj kinetisk variabilitet
 - anvendelse af befolkningsfarmakokinetik
 - muligheden for at ekstrapolere samspil, organfunktionsinsufficiens og farmakogenetiske virkninger samt behovet for særlige undersøgelser
- virknings- og sikkerhedsundersøgelser:
 - drøftelse af behovet for særlige dosisbestemmende undersøgelser
 - drøftelse af relevante spørgsmål på tværs af de foreslåede undersøgelser, såsom anvendelsen af placebo eller aktiv kontrol, endepunkters aldersrelevans, anvendelse af surrogatmarkører, anvendelse af alternativ undersøgelsesudformning og analyse, potentielt behov for kortsigtet og langsigtet sikkerhed og potentielle risici pr. aldersgruppe
 - hvis der findes en godkendt EU-risikostyringsplan for et lægemiddel, som allerede er godkendt til brug hos den voksne befolkning, skal der tages hensyn til risikominimeringsaktiviteter af relevans for den pædiatriske befolkningsgruppe ved udviklingen af en pædiatriske undersøgelsesplan. Hvis der findes undersøgelser af lægemiddelovervågningen i EU-risikostyringsplanen, som omhandler en pædiatriske befolkningsgruppe, skal der også henvises til dem i den pædiatriske undersøgelsesplan.

Behovet for langsigtede sikkerhedsundersøgelser hos den pædiatriske befolkningsgruppe bør altid diskuteres i en pædiatriske undersøgelsesplan. Hvis sådanne undersøgelser anses for nødvendige, gives der også detaljerede oplysninger i EU-risikostyringsplanen, eller opdateringen af den, fremlagt på tidspunktet for ansøgningen om markedsføringstilladelse, men de indgår i princippet ikke i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan.

De foranstaltninger, der foreslås til at beskytte den pædiatriske befolkningsgruppe ved udvikling af f.eks. brug af mindre invasive metoder, brug af et data- og sikkerheds overvågningsorgan for bestemte undersøgelser, og spørgsmål vedrørende de foreslåede undersøgelser gennemførlighed (f.eks. rekruttering eller mængde af blodprøver sammenlignet med blodmængde) diskuteres.

2.5.5. D.5: Foranstaltninger til udvikling i pædiatriske befolkningsgrupper

Det bemærkes, at dette afsnit sammen med afsnit D.5.1 og del E er af afgørende betydning for udarbejdelsen af Det Pædiatriske Udvalgs udtalelse og efterfølgende EMEA-afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan.

2.5.5.1. D.5.1: Samlet oversigtsskema over alle planlagte og/eller igangværende ikke-kliniske og kliniske undersøgelser

Mens det er erkendt, at den foreslåede tidsplan for foranstaltninger i en pædiatriske undersøgelsesplan er estimeret, navnlig for lægemidler i den tidlige udviklingsfase, skal det bemærkes, at denne afdeling er af afgørende betydning for udarbejdelsen af Det Pædiatriske Udvalgs udtalelse og efterfølgende EMEA-afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan.

Ansøgningen skal indeholde et skema med en oversigt over alle planlagte og/eller igangværende foranstaltninger i den pædiatriske befolkningsgruppe.

Skemaet skal vise køreplanen for de foranstaltninger, der indgår i den pædiatriske undersøgelsesplan. Der lægges særlig vægt på tidsplanen for foranstaltningerne i den pædiatriske undersøgelsesplan sammenlignet med udviklingen hos voksne som udtrykt i f.eks. ICH/CHMP-retningslinjen (E11). Den forudsatte tidsplan for ansøgninger om markedsføringstilladelser, som falder ind under artikel 7, 8 og 30 i den pædiatriske forordning, oplyses, og tidsplanen for foranstaltningerne i den pædiatriske undersøgelsesplan henviser til disse ansøgninger. Ansøgningen foreslår køreplaner for påbegyndelse og afslutning af hver foranstaltning, herunder særlige datoer. I ansøgningens forslag bør indgå rimelig tid til uforudsatte omstændigheder med henblik på at færdiggøre, analysere og rapportere om de undersøgelser, der indgår i ansøgningen.

2.5.5.2. D.5.2: Skitsering af hver planlagt og/eller igangværende undersøgelse og trin i den farmaceutiske udvikling

De undersøgelser, der skal beskrives her, er stærkt afhængige af den foreslåede strategi, der er nævnt i afdeling D.2, og derfor er nedenstående eksempler ikke udtømmende.

Hvis grundlaget for det pædiatriske lægemiddel er et godkendt voksent lægemiddel blot med en reduktion af indholdet af aktive stoffer eller en reduceret indgivet mængde, kan undersøgelser af den farmaceutiske udvikling være minimale i forbindelse med en pædiatriske undersøgelsesplan. Hvis strategien derimod går ud på at skabe en ny lægemiddelform (f.eks. en ny doseringsform eller ny administrationsvej), kan der være behov for mere omfattende undersøgelser af farmaceutisk udvikling. Under alle omstændigheder vil hele rækken af undersøgelser af farmaceutisk udvikling med henblik på at bekræfte proces- og produktens artethed og -stabilitet være påkrævet på stadiet for ansøgning om markedsføringstilladelse. Agenturets retningslinjer på dette område bør konsulteres for at afgøre, hvilke undersøgelser der kan være relevante inden for den strategi, der foreslås i afdeling D.2.

Foreslåede undersøgelser af særlig relevans for udviklingen af pædiatriske lægemidler kan omfatte:

- forenelighed og stabilitet i forbindelse med relevante sædvanlige fødevarer og drikkevarer, navnlig hvis fødevarerne anvendes til at lette indgivning af doseringsformen
- forenelighed med administrationssystemer, f.eks. medicinske anordninger
- smagsmaskering eller smag.

2.5.5.3. D.5.3: Synopsis/udkast til protokol for hver planlagt og/eller igangværende ikke-klinisk undersøgelse

Tilstrækkelige oplysninger til at give en passende beskrivelse af undersøgelsen skal være så detaljerede, som det er relevant, for eksempel:

- undersøgelsestype
- mål
- testsystem/arter
- administrationsmåde
- doseringsvarighed.

2.5.5.4. D.5.4: Synopsis/udkast til protokol for hver planlagt og/eller igangværende klinisk undersøgelse eller forsøg

Der gives detaljerede oplysninger om følgende i overensstemmelse med undersøgelsen, og når det er relevant for lægemiddeludviklingens fase:

- undersøgelsestype
- undersøgelsesudformning
- kontroltype (placebo eller aktiv kontrol med den dosis, der skal anvendes) og begrundelse
- lokalisering (regioner)
- testprodukter, doseringsordning, administrationsvej
- undersøgelsens mål
- antal personer (M/K), alder, antal pr. ICH-aldersgruppe eller anden relevant aldersgruppe
- behandlingsvarighed, herunder varighed af observationsperioden efter behandling
- vigtigste optagelses-/udelukkelseskriterier
- parametre eller endepunkter (primære, sekundære)
- prøvestørrelse (mere eller mindre detaljeret)
- styrkeberegning: beskrivelse af forventet effektstørrelse
- optioner i tilfælde af rekrutteringsproblemer, interimsanalyser og standsningsregler
- statistiske metoder (statistiske metoder anvendt til at sammenligne grupper med hensyn til primært resultat og i givet fald supplerende analyser).

2.6. Del E: Udsættelse af ansøgninger

I henhold til artikel 20, stk. 1, i den pædiatriske forordning kan der, samtidig med at der fremlægges en pædiatrisk undersøgelsesplan, anmodes om udsættelse af påbegyndelsen eller afslutningen af nogle eller alle foranstaltningerne i planen.

Med henvisning til køreplanerne i afdeling D.5.1 skal en anmodning om udsættelse af påbegyndelsen eller afslutningen af foranstaltninger gøre det klart, hvilken indikation, administrationsvej og lægemiddelform den udsatte køreplan omhandler. Hvis der anmodes om udsættelse, skal ansøgningen præcisere, hvilken aldersgruppe den gælder. For køreplaner skal der angives specifikke måneder og år, og køreplaner kan også udtrykkes i forhold til udviklingen hos voksne.

En anmodning om udsættelse begrundes med videnskabelige og tekniske grunde eller grunde vedrørende folkesundheden, og i henhold til den pædiatriske forordning indrømmes der udsættelse, når:

- det er hensigtsmæssigt at gennemføre undersøgelser på voksne mennesker, inden undersøgelser i den pædiatriske befolkningsgruppe påbegyndes
- undersøgelser hos den pædiatriske befolkningsgruppe vil tage længere tid end undersøgelser på voksne.

Andre eksempler på videnskabelig og teknisk begrundelse for en udsættelse kan være, at supplerende ikke-kliniske data anses for nødvendige, eller hvis større kvalitetsproblemer aktuelt hindrer udvikling af de/n relevante formulering(er).

2.7. Del F: Bilag

Bilagene til ansøgningen skal omfatte følgende dokumenter, hvis sådanne findes:

- referencer (dvs. offentliggjort litteratur)
- investigatorbrochure
- senest godkendte EU-risikostyringsplan for et allerede godkendt lægemiddel.

2.8. Ændring af en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan

En pædiatrisk undersøgelsesplan forelægges tidligt i produktudviklingen, således at der i givet fald kan gennemføres undersøgelser i den pædiatriske befolkningsgruppe, inden ansøgning om markedsføringstilladelse indgives. En sådan tidlig fremlæggelse af en pædiatrisk undersøgelsesplan vil sikre en tidlig dialog mellem ansøgeren og Det Pædiatriske Udvalg. Da udviklingen af lægemidler er en dynamisk proces, der er betinget af resultatet af igangværende undersøgelser, indeholder artikel 22 i den pædiatriske forordning en bestemmelse om ændring af en godkendt plan, hvis det er nødvendigt ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Det hedder i artikel 22 i den pædiatriske forordning: »Hvis ansøgeren, efter at den pædiatriske undersøgelsesplan er blevet godkendt, støder på vanskeligheder i forbindelse med gennemførelsen, som medfører, at planen ikke kan realiseres eller ikke længere er hensigtsmæssig, kan ansøgeren over for Det Pædiatriske Udvalg foreslå ændringer eller anmode om udsættelse eller dispensation med en udførlig begrundelse [...]«.

Indgivelse af en ansøgning med forslag om ændringer af den pædiatriske undersøgelsesplan eller en anmodning om udsættelse eller dispensation er særlig vigtig, hvis de nye oplysninger har en indvirkning på beskaffenheden af eller tidsplanen for en af de nøgleforanstaltninger, der udtrykkeligt er fremhævet i EMEA-afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan.

I forbindelse med en ansøgning om ændring af en pædiatrisk undersøgelsesplan skal indholdet i ansøgningen følge den samme struktur som i en oprindelig pædiatrisk undersøgelsesplan med anmodning om godkendelse, og kun relevante afsnit til støtte for ændringen skal udfyldes. Ansøgningen skal angive referencen til den forudgående afgørelse om den pædiatriske undersøgelsesplan.

3. AFSNIT 2: KONTROL AF OVERENSSTEMMELSE MED KRAVENE

Kravene i artikel 7 og 8 i den pædiatriske forordning og ansøgninger om markedsføringstilladelser til pædiatrisk brug (som fastsat i artikel 30 i den pædiatriske forordning) er genstand for de kompetente myndigheders kontrol af overensstemmelse med kravene. Disse kontroller er beskrevet i artikel 23 og 24 i den pædiatriske forordning. Artikel 23 indeholder bestemmelse om tidsplanen for kontrollen, om muligheden for en udtalelse fra Det Pædiatriske Udvalg om overensstemmelsen og klagør, hvornår og hvem der kan anmode om en udtalelse. I henhold til artikel 23, stk. 3, andet afsnit, tager medlemsstaterne hensyn til udtalelsen fra Det Pædiatriske Udvalg. Artikel 23 indeholder ingen bestemmelse om genbehandling af Det Pædiatriske Udvalgs udtalelse om overensstemmelsen.

En overensstemmelsesstandard kontrolleres af de kompetente myndigheder ved en tottrinsproces:

- trin et, i henhold til artikel 23 kontrolleres overensstemmelsen med henblik på validering af ansøgninger i henhold til artikel 7, 8 og 30 i den pædiatriske forordning. Manglende overensstemmelse af disse ansøgninger fører til manglende validering af ansøgningen
- trin to, i henhold til artikel 24 i den pædiatriske forordning resulterer opdagelse af manglende overensstemmelse under den videnskabelige evaluering af en gyldig ansøgning i, at erklæringen, som der henvises til i artikel 28, stk. 3, ikke kan tilføjes markedsføringstilladelsen, og lægemidlet ikke kan komme i betragtning til de i artikel 36, 37 og 38 i den pædiatriske forordning omhandlede belønninger og incitamenter.

Fastsættelsen af overensstemmelse i de to ovenfor beskrevne trin omfatter:

- om de i henhold til artikel 7, stk. 1, i den pædiatriske forordning fremlagte dokumenter dækker alle delgrupper i den pædiatriske befolkningsgruppe eller ej
- for ansøgninger, der er omfattet af anvendelsesområdet for artikel 8 i den pædiatriske forordning, om de i henhold til artikel 7, stk. 1, fremlagte dokumenter dækker eksisterende og nye indikationer, lægemiddelformer og administrationsveje, og
- for lægemidler med en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, om alle de foranstaltninger i planen (undersøgelser,

forsøg og køreplaner), der er foreslået til vurdering af lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning i alle delgrupper af den pågældende pædiatriske befolkningsgruppe, herunder enhver foranstaltning til at tilpasse lægemidlets formulering, således at dets brug bliver mere acceptabel, lettere, sikrere og mere effektiv for forskellige delgrupper i den pædiatriske befolkningsgruppe, er blevet gennemført i overensstemmelse med afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan.

Hvis den pædiatriske udvikling bliver nødt til at stoppe af f.eks. sikkerhedsgrunde, skal der anmodes om en ændring af den pædiatriske undersøgelsesplan eller en dispensation. En ændring af den pædiatriske undersøgelsesplan skal finde sted før indgivelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse.

Hvis det på tidspunktet for evalueringen af de data, der er fremkommet som et resultat af en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, vises, at undersøgelserne ikke er blevet gennemført i overensstemmelse med afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan, vil overensstemmelse ikke blive bekræftet, og overensstemmelseserklæringen, som der henvises til i artikel 28, stk. 3, i den pædiatriske forordning, vil ikke blive tilføjet markedsføringstilladelsen.

Overensstemmelsen kan kun vurderes, hvis der fremlægges fuldstændige undersøgelsesrapporter. For at fremme de kompetente myndigheders og, hvis det er relevant, Det Pædiatriske Udvalgs arbejde med at nå frem til en udtalelse om overensstemmelse, tilskyndes der til at fremlægge en overensstemmelsesrapport på tidspunktet for indgivelse af ansøgningen. Hvis ansøgeren søger Det Pædiatriske Udvalgs udtalelse om en markedsføringstilladelse eller en ændring i henhold til artikel 23, stk. 2, litra a), vil en kopi af udtalelsen blive vedlagt ansøgningen, før ansøgningen forelægges, jf. artikel 23, stk. 2, sidste afsnit.

For lægemidler, der er omfattet af anvendelsesområdet for artikel 7 og 8, angiver overensstemmelsesrapporten i form af et skema, hvordan hver delgruppe i den pædiatriske befolkningsgruppe og for ansøgninger, der er omfattet af artikel 8 i den pædiatriske forordning, hvordan hver af de eksisterende og nye indikationer, lægemiddelformer og administrationsveje er dækket af de dokumenter, der er omhandlet i artikel 7, stk. 1, i den pædiatriske forordning. Der tilføjes et særskilt skema, der dækker afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan, markedsføringstilladelsen eller ændringen, ansøgerens holdning til overensstemmelsen med nøgleelementerne, og hvis fremlagt sammen med ansøgningen om markedsføringstilladelse en krydsreference for hvert nøgleelement i den pædiatriske undersøgelsesplan til lokaliseringen inden for det relevante modul i ansøgningen om markedsføringstilladelse. I forbindelse med ændringer af en pædiatrisk undersøgelsesplan baseres skemaet på agenturets seneste afgørelse.

Det bemærkes at:

- den relevante kompetente myndighed eller agenturet vil foretage en udførlig kontrol af, hvad der faktisk er blevet fremlagt i forhold til hvert nøgleelement i EMEA-afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan
- da afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan vil indeholde et minimum af kritiske oplysninger om hver foranstaltning, vil ansøgningen om markedsføringstilladelse eller ændring skulle stemme overens med hvert punkt

- hvis EMEA-afgørelsen om den pædiatriske undersøgelsesplan indeholder foranstaltninger, der anvender konditionalis, som f.eks. »kan«, eller »såsom«, kan overensstemmelse bekræftes selv om disse foranstaltninger ikke er blevet fulgt som foreslået
- i forbindelse med en udtalelse fra Det Pædiatriske Udvalg om overensstemmelse i henhold til artikel 23 i den pædiatriske forordning vil grundene til accept eller afvisning af overensstemmelse være klart anført i udtalelsen.

Hvis en pædiatrisk undersøgelsesplan ikke indeholder en undersøgelse, der er afsluttet før ikrafttrædelsen af forordning (EF) nr. 1901/2006, vil erklæringen om overensstemmelse, jf. artikel 28, stk. 3, i den pædiatriske forordning lyde således: »Udviklingen af dette lægemiddel stemmer overens med alle foranstaltninger i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan (referencenummer). Med henblik på anvendelsen af artikel 45, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1901/2006 er alle undersøgelser i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan (referencenummer) afsluttet efter denne forordnings ikrafttræden«.

Hvis en pædiatrisk undersøgelsesplan indeholder nogle undersøgelser der er afsluttet før ikrafttrædelsen af forordning (EF) nr. 1901/2006, vil erklæringen om overensstemmelse, jf. artikel 28, stk. 3, i den pædiatriske forordning lyde således: »Udviklingen af dette lægemiddel stemmer overens med alle foranstaltninger i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan (referencenummer). Med henblik på anvendelsen af artikel 45, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1901/2006, er betydelige undersøgelser i den godkendte pædiatriske undersøgelsesplan afsluttet efter denne forordnings ikrafttræden«.

4. AFSNIT 3: VURDERINGSKRITERIER VEDRØRENDE RELEVANSEN AF UNDERSØGELSER, DER ER PÅBEGYNDT FØR OG AFLUTTET EFTER DEN PÆDIATRISKE FORORDNINGS IKRAFTTRÆDEN

4.1. Baggrund

For at undersøgelser, der er påbegyndt før den pædiatriske forordnings ikrafttræden⁽¹⁾, kan være grundlag for indrømmelse af de i artikel 36, 37 og 38 i den pædiatriske forordning omhandlede belønninger og incitamenter, skal de være afsluttet efter forordningens ikrafttræden og vurderet som betydelige (artikel 45, stk. 3, i den pædiatriske forordning).

Den i artikel 28, stk. 3, i den pædiatriske forordning omhandlede erklæring om overensstemmelse angiver, om de undersøgelser, der er indeholdt i den pædiatriske undersøgelsesplan, som var påbegyndt før og afsluttet efter forordningens ikrafttræden, anses for betydelige i den i artikel 45, stk. 3, i den pædiatriske forordning fastlagte betydning.

4.2. Vurderingskriterier

Undersøgelsers betydning fastsættes generelt ved den kliniske relevans af data, der er fremkommet for den pædiatriske befol-

ningsgruppe snarere end ved antallet af undersøgelser. Undtagelsesvis kan en række ikke-signifikante undersøgelser anses for betydelige, hvis resultaterne samlet set forventes at give vigtige og klinisk relevante oplysninger.

For at komme i betragtning til de i artikel 36, 37 og 38 omhandlede belønninger og incitamenter skal undersøgelser være afsluttet efter den pædiatriske forordnings ikrafttræden. En undersøgelse vil blive anset for afsluttet ved forekomsten af den sidste patients sidste besøg som fastsat i den seneste version af protokollen (som fremlagt for kompetente myndigheder) og ligger efter datoen for den pædiatriske forordnings ikrafttræden. Åbne udvidelser af undersøgelser bestående i fortsættelse af behandling af patienter, vil ikke blive anset for at fortsætte efter ikrafttrædelsen, hvis dette ikke indgik i den protokol, der blev fremlagt for de relevante kompetente myndigheder.

Agenturet eller kompetente myndigheder vurderer betydningen af hver undersøgelse, der foreslås i en pædiatrisk undersøgelsesplan, i hver enkelt sag. Eksemplerne nedenfor gives imidlertid som en vejledning til vurderingen af undersøgelsers betydning.

Følgende undersøgelsestyper vil generelt blive anset for betydelige:

- 1) komparative undersøgelser af effekten (randomiserede/aktiv kontrol eller placebo)
- 2) dosis-bestemmende undersøgelser
- 3) prospektive kliniske sikkerhedsundersøgelser, hvis resultaterne forventes at give et vigtigt bidrag til sikker brug af lægemidlet i den pædiatriske befolkningsgruppe (dette omfatter undersøgelser af vækst og udvikling)
- 4) undersøgelse med henblik på at opnå en ny aldersrelevant formulering, hvis formuleringen forventes at være af klinisk relevans for sikker og effektiv brug af lægemidlet i den pædiatriske befolkningsgruppe
- 5) PK/PD-undersøgelser: begrundede farmakokinetiske/farmakodynamiske kliniske undersøgelser, hvis de kan formodes at give meningsfulde data, som kan undgå behovet for en klinisk undersøgelse af effekten og dermed nedsætte antallet af børn, som behøver at blive tilmeldt et større forsøg.

For at blive anset for betydelig skal undersøgelserne normalt omfatte alle pædiatriske delgrupper, der er påvirket af den tilstand, hvor der ikke foreligger tilstrækkelige data, medmindre der er indrømmet en dispensation. I det enkelte tilfælde kan undersøgelser gennemført i en enkelt delgruppe i den pædiatriske befolkningsgruppe anses for betydelig, hvis de er tilstrækkeligt omfattende, eller hvis de giver et vigtigt bidrag til behandling af børn, eller hvis de gennemføres i en delgruppe, der anses for særlig vanskelig at undersøge, f.eks. nyfødte. Hvis tilstrækkelige data vedrørende en eller flere af de pædiatriske delgrupper allerede foreligger, bør overlappning af undersøgelser undgås, og derfor vil unødvendige undersøgelser ikke blive anset for betydelige.

⁽¹⁾ Den 26. januar 2007.