

II

(Mededelingen)

MEDEDELINGEN VAN DE INSTELLINGEN EN ORGANEN VAN DE EUROPESE
UNIE

COMMISSIE

Mededeling van de Commissie — Richtsnoeren voor de vorm en inhoud van aanvragen tot goedkeuring of wijziging van een plan voor pediatrisch onderzoek en vrijstellings- of opschortingsverzoeken, voor de controle op de naleving en voor criteria ter beoordeling van significante onderzoeken

(2008/C 243/01)

1. INLEIDING

Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG en 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 ⁽¹⁾ (hierna „de pediatrische verordening” genoemd) is op 26 januari 2007 in werking getreden. Deze pediatrische verordening is bedoeld om de ontwikkeling en beschikbaarheid van geneesmiddelen voor gebruik bij de pediatrische populatie te vergemakkelijken, te waarborgen dat geneesmiddelen waarmee de pediatrische populatie wordt behandeld, worden onderworpen aan kwalitatief hoogwaardig onderzoek en naar behoren voor gebruik bij de pediatrische populatie worden toegelaten en de beschikbare informatie over het gebruik van geneesmiddelen bij de diverse pediatrische populaties te verbeteren. Deze doelstellingen moeten worden verwezenlijkt zonder de pediatrische populatie aan onnodige klinische proeven bloot te stellen en zonder de toelating van geneesmiddelen voor andere leeftijdsgroepen te vertragen.

Om deze doelstellingen te verwezenlijken, bevat de pediatrische verordening een aantal voorschriften die de farmaceutische industrie bij de ontwikkeling van geneesmiddelen moet naleven en voorziet zij tevens in beloningen voor de volledige naleving van de voorschriften voor onderzoeken bij kinderen. De pediatrische verordening creëert een nieuw type vergunning voor het in de handel brengen, de vergunning voor pediatrisch gebruik, als stimulans om geneesmiddelen voor kinderen te ontwikkelen waarop geen octrooi rust. De pediatrische verordening stelt ook een kader vast om de werking van de pediatrische verordening, inclusief het Comité pediatrie binnen het Europees Geneesmiddelenbureau (hierna „het bureau” genoemd), te beheren.

Overeenkomstig artikel 10 van de pediatrische verordening bevatten deze richtsnoeren de nadere regeling betreffende de vorm en inhoud van aanvragen tot goedkeuring of wijziging

van een plan voor pediatrisch onderzoek en vrijstellings- of opschortingsverzoeken. De richtsnoeren bevatten ook de regeling betreffende de in artikel 23 en artikel 28, lid 3, van de pediatrische verordening bedoelde controle op de naleving ⁽²⁾. Ten slotte worden in de richtsnoeren, krachtens artikel 45, lid 4, van de pediatrische verordening, de criteria vastgesteld ter beoordeling van de significantie van onderzoeken die zijn gestart voor en zijn afgerond na de inwerkingtreding van de pediatrische verordening ⁽³⁾.

Richtlijn 2001/83/EG, Richtlijn 2001/20/EG, Verordening (EG) nr. 141/2000 en de pediatrische verordening bevatten definities die voor deze richtsnoeren van belang zijn. Daarnaast worden in deze richtsnoeren de volgende termen en definities gebruikt:

- a) **aandoening**: iedere afwijking van de normale structuur of functie van het lichaam die zich manifesteert door een kenmerkende reeks tekenen en symptomen (doorgaans erkende en waarneembare ziekten of syndromen);
- b) **indicatie in het plan voor pediatrisch onderzoek**: de voor een plan voor pediatrisch onderzoek voorgestelde indicatie(s) bij de pediatrische populatie op het moment dat dit plan wordt ingediend. Aangegeven moet worden of het geneesmiddel voor de diagnose, preventie of behandeling van een aandoening bedoeld is;

⁽²⁾ Artikel 10 van de pediatrische verordening bepaalt: „De Commissie stelt in overleg met de lidstaten, het bureau en andere belanghebbende partijen een nadere regeling vast betreffende de vorm en inhoud, waaraan aanvragen tot goedkeuring of wijziging van een plan voor pediatrisch onderzoek en vrijstellings- of opschortingsverzoeken moeten voldoen om geldig te worden geacht, alsook betreffende de in artikel 23 en artikel 28, lid 3, bedoelde controle op de naleving.”

⁽³⁾ Artikel 45, lid 4, van de pediatrische verordening bepaalt: „In overleg met het bureau stelt de Commissie richtsnoeren op voor de vaststelling van criteria ter beoordeling van de significantie van het uitgevoerde onderzoek, als bedoeld in lid 3.”

- c) **voorgestelde therapeutische indicatie:** de therapeutische indicatie bij volwassenen en/of pediatrie populaties zoals voorgesteld in het plan voor pediatrie onderzoek op het moment dat dit plan wordt ingediend;
- d) **toegelaten therapeutische indicatie:** de therapeutische indicatie bij volwassenen en/of pediatrie populaties die in de vergunning voor het in de handel brengen is opgenomen. Deze is het resultaat van de beoordeling van de gegevens over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid die samen met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend;
- e) **maatregelen:** zoals bedoeld in artikel 15, lid 2, van de pediatrie verordening, waaronder onderzoeken, proeven, gegevens en de farmaceutische ontwikkeling voorgesteld om nieuwe wetenschappelijke informatie te genereren teneinde de gegevens te verkrijgen die nodig zijn om de voorwaarden vast te stellen waaronder een geneesmiddel kan worden toegelaten om de pediatrie populatie te behandelen, inclusief de ontwikkeling van een leeftijdsspecifieke formulering voor alle aan de aandoening lijdende subgroepen van de pediatrie bevolking, zoals gespecificeerd in het plan voor pediatrie onderzoek.

2. AFDELING 1: VORM EN INHOUD VAN AANVRAGEN TOT GOEDKEURING OF WIJZIGING VAN EEN PLAN VOOR PEDIATRISCH ONDERZOEK EN VRIJSTELLINGS- EN OPSCHORTINGSVERZOEKEN

2.1. Algemene beginselen en vorm

Erkend wordt dat de hoeveelheid beschikbare informatie die van belang is voor aanvragen tot goedkeuring of wijziging van een plan voor pediatrie onderzoek en vrijstellings- en opschortingsverzoeken aanzienlijk verschilt naargelang het een geneesmiddel betreft dat zich in een vroegklinische ontwikkelingsfase bevindt of waarvoor reeds een vergunning voor het in de handel brengen is verleend en onderzoek wordt verricht naar nieuwe of uitgebreidere toepassingen. Omdat aanvragen voor plannen voor pediatrie onderzoek, vrijstellingen en opschortingen dezelfde vorm moeten hebben, ongeacht de productontwikkelingsfase, zal het bij sommige onderdelen van de aanvraag niet altijd mogelijk zijn uitgebreide informatie te verstrekken. Bij het ontbreken van gegevens of informatie moet dit bij het betreffende onderdeel worden aangegeven. Indien er wel gegevens beschikbaar zijn, moet echter alle informatie die voor de beoordeling van het plan voor pediatrie onderzoek en vrijstellings- of opschortingsverzoeken van belang is, in de aanvraag worden opgenomen, ongeacht of de informatie al dan niet gunstig is voor het geneesmiddel. Deze informatie omvat onder meer bijzonderheden van alle onvoltooid of gestaakte farmacologisch-toxicologische tests of klinische proeven of onderzoeken met betrekking tot het geneesmiddel en/of van volledige onderzoeken betreffende indicaties waarop de aanvraag geen betrekking heeft.

Alle aanvragen tot goedkeuring van een plan voor pediatrie onderzoek, vrijstellingsverzoeken, opschortingsverzoeken of een combinatie daarvan moeten dezelfde vorm hebben. De aanvraag omvat verschillende delen voor de verschillende typen verzoeken, namelijk:

- deel A: Administratieve gegevens en productinformatie;
- deel B: Algemene ontwikkeling van het geneesmiddel, inclusief informatie over de aandoeningen;
- deel C: Productspecifieke vrijstellingsaanvragen;
- deel D: Plan voor pediatrie onderzoek;

- deel E: Opschortingsaanvragen;
- deel F: Bijlagen.

Omdat dezelfde vorm voor de aanvragen wordt gebruikt, zullen sommige onderdelen van de aanvraag niet van toepassing zijn op specifieke typen verzoeken.

Een aanvraag moet alle subgroepen van de pediatrie populatie bestrijken, zoals vereist in artikel 7, lid 2, van de pediatrie verordening, met een vrijstelling of een plan voor pediatrie onderzoek (met of zonder opschorting). Aanvragen voor geneesmiddelen die onder artikel 8 van de pediatrie verordening vallen, moeten bestaande en nieuwe indicaties, farmaceutische vormen en wijzen van toediening bestrijken. In dit geval moet een allesomvattend plan voor pediatrie onderzoek in de aanvraag worden opgenomen. Ook wanneer het de bedoeling is diverse indicaties tegelijk te ontwikkelen, moet slechts een allesomvattend plan voor pediatrie onderzoek in de aanvraag worden opgenomen.

De pediatrie populatie wordt in artikel 2 van de pediatrie verordening gedefinieerd als „de bevolkingsgroep in de leeftijd vanaf de geboorte tot 18 jaar”. Hieronder wordt verstaan „tot” en niet „tot en met 18 jaar”. De pediatrie populatie behelst verscheidene subgroepen die bijvoorbeeld in internationale richtsnoeren⁽¹⁾ worden gedefinieerd: te vroeg geboren en voldragen pasgeborenen (0 tot en met 27 dagen), zuigelingen (1 tot en met 23 maanden), kinderen (2 tot en met 11 jaar) en adolescenten (12 tot 18 jaar). Indien het passender wordt geacht andere subgroepen te hanteren, kan dit aanvaardbaar zijn, maar de keuze van de subgroepen moet dan worden uitgelegd en gerechtvaardigd.

Bij het opstellen van een plan voor pediatrie onderzoek voor vergunningen voor het in de handel brengen voor pediatrie gebruik is het aanbevelenswaard te overwegen of er in alle pediatrie subgroepen een therapeutische behoefte aan het geneesmiddel bestaat.

Om de praktische aspecten van de indiening van aanvragen te vergemakkelijken, heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) volgens deze richtsnoeren opgestelde formulieren online beschikbaar gesteld (<http://www.emea.europa.eu/htmls/human/paediatrics/pips.htm>).

2.2. Deel A: Administratieve gegevens en productinformatie

Erkend wordt dat het in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een geneesmiddel misschien niet mogelijk is een volledig antwoord te geven bij alle onderdelen van deel A van de aanvraag. Al deze onderdelen moeten echter worden ingevuld; indien er geen informatie beschikbaar is, moet dit worden aangegeven.

2.2.1. A.1: Naam of bedrijfsnaam en adres van de aanvrager en de contactpersoon

De naam en het adres van de indiener van een aanvraag met betrekking tot een plan voor pediatrie onderzoek, vrijstelling of opschorting moeten worden verstrekt. De aanvrager kan een rechtspersoon zijn, een natuurlijk persoon of een bedrijf dat in de Europese Economische Ruimte is gevestigd. De persoon die gemachtigd is om namens de aanvrager met het bureau te communiceren tijdens de procedure en na het besluit van het bureau, moet worden opgegeven, indien het om een andere persoon gaat.

⁽¹⁾ Richtsnoer E11 van de Internationale Conferentie voor Harmonisatie (ICH) beschikbaar op: www.ich.org

Met het oog op de bekendmaking van de besluiten van het bureau wordt de aanvrager ertoe aangemoedigd een contactpunt (telefoon/fax/e-mail) op te geven waar belanghebbende partijen inlichtingen kunnen verkrijgen en dat het bureau samen met de besluiten kan bekendmaken.

Er moet worden aangegeven of de aanvrager al dan niet in aanmerking komt als micro-, kleine of middelgrote onderneming in de zin van Verordening (EG) nr. 2049/2005 van de Commissie (¹).

2.2.2. A.2: Naam van de werkzame stof

De werkzame stof wordt aangeduid met de aanbevolen algemene internationale benaming (INN), vergezeld van de zoutvorm of de gehydrateerde vorm indien van toepassing. Indien de „aanbevolen” INN nog niet beschikbaar is, wordt de „voorgestelde” INN gegeven. Indien er geen INN is, wordt de benaming in de Europese Farmacopee gebruikt of, indien de stof niet in de Europese Farmacopee is opgenomen, de gebruikelijke generieke benaming. Indien een generieke benaming ontbreekt, wordt de exacte wetenschappelijke benaming gegeven. Stoffen zonder exacte wetenschappelijke benaming worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle dienstige vermeldingen. Een bedrijfs- of laboratoriumcode kan niet worden gebruikt als enige identificatiemiddel van de werkzame stof.

Vanwege het tijdschema voor de indiening van de aanvragen kunnen mogelijk alleen voorlopige benamingen van de werkzame stof worden verstrekt. Voorgesteld wordt in dit geval en indien de aanvraag opnieuw wordt ingediend (bv. voor de wijziging van een plan voor pediatrisch onderzoek), alle opeenvolgende naamwijzigingen in het document vast te leggen.

2.2.3. A.3: Type geneesmiddel

Het type geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, moet worden gespecificeerd (bv. chemische entiteit, biologisch geneesmiddel, vaccin, geneesmiddel voor genterapie, geneesmiddel voor somatische celtherapie). Daarnaast moeten zo mogelijk het farmacologische doelwit en het werkingsmechanisme worden gespecificeerd. Indien een farmacotherapeutische groep en een ATC-code (code binnen het Anatomisch Therapeutisch Chemisch classificatiesysteem) zijn toegekend, moeten deze worden vermeld. Voor geneesmiddelen die nog niet in de Gemeenschap zijn toegelaten of voor toegelaten geneesmiddelen waarvoor de ontwikkeling van een nieuwe indicatie wordt voorgesteld, moet(en) de aandoening(en), bij volwassenen of kinderen, voor de diagnose, preventie of behandeling waarvan het geneesmiddel bedoeld is, zoals voorzien op het moment van de indiening, worden aangeduid volgens een overeengekomen classificatiesysteem, zoals de Internationale Classificatie van Ziekten (ICD-10) van de Wereldgezondheidsorganisatie.

2.2.4. A.4: Bijzonderheden van het geneesmiddel

Voor de te verstrekken informatie is het van belang of de aanvraag betrekking heeft op:

1. artikel 7 van de pediatrische verordening, een geneesmiddel dat nog niet in de Gemeenschap (EER) is toegelaten;

2. artikel 8 van de pediatrische verordening, een geneesmiddel dat in de Gemeenschap (EER) is toegelaten en door een aanvullend beschermingscertificaat of een voor de verlening van het aanvullende beschermingscertificaat in aanmerking komend octrooi wordt beschermd; of

3. artikel 30 van de pediatrische verordening, een geneesmiddel dat wordt ontwikkeld voor een vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik.

Voor geneesmiddelen die onder artikel 7 of 8 van de pediatrische verordening zullen vallen, moet informatie worden verstrekt over alle verschillende formuleringen in de ontwikkelingsfase, ongeacht het toekomstige gebruik bij de pediatrische populatie. Voor aanvragen met betrekking tot geneesmiddelen die onder artikel 8 zullen vallen, moet daarnaast informatie over de toegelaten concentratie(s), farmaceutische vorm(en) en wijze(n) van toediening worden verstrekt in punt A.6. Voor producten die worden ontwikkeld voor een vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik, moet informatie over de voorgestelde concentratie(s), farmaceutische vorm(en) en wijze(n) van toediening worden verstrekt.

2.2.5. A.5: Regelgevingsinformatie over klinische proeven die betrekking hebben op de aandoening en de ontwikkeling voor gebruik bij de pediatrische populatie

Bij dit onderdeel moet regelgevingsinformatie over klinische proeven die betrekking hebben op de aandoening en de ontwikkeling voor de pediatrische populatie, in tabelvorm worden weergegeven. Voor in de EER uitgevoerde klinische proeven moet een tabel worden verstrekt met klinische proeven die betrekking hebben op de aandoening bij kinderen en bij volwassenen, indien dit van belang is voor de ontwikkeling voor de pediatrische populatie. Voor buiten de EER uitgevoerde klinische proeven moet een tabel worden verstrekt met uitsluitend klinische proeven die bij kinderen zijn uitgevoerd en van belang zijn voor de aandoening.

De verstrekte informatie over onderzoeken in of buiten de EER moet een verklaring bevatten waarin wordt aangegeven of iedere klinische proef volgens goede klinische praktijken is uitgevoerd.

2.2.6. A.6: Status van vergunningen voor het in de handel brengen van het geneesmiddel

De informatie over de status van vergunningen voor het in de handel brengen van het geneesmiddel moet in tabelvorm worden verstrekt.

Voor nog niet toegelaten geneesmiddelen waarop later de voorschriften van artikel 7 van de pediatrische verordening van toepassing zullen zijn, moet de status van handelsvergunningen buiten de EER worden aangegeven.

Voor in de handel zijnde geneesmiddelen die door een aanvullend beschermingscertificaat of een voor de verlening van het aanvullende beschermingscertificaat in aanmerking komend octrooi worden beschermd en die later onder artikel 8 van de pediatrische verordening zullen vallen moet de status van in de EER verleende vergunningen voor het in de handel brengen worden aangegeven; wat status van vergunningen buiten de EER betreft, moet alleen informatie over vergunningen voor het gebruik bij kinderen worden vermeld.

(¹) PBL 329 van 16.12.2005, blz. 4.

In het geval van producten die worden ontwikkeld voor vergunningen voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik, moet informatie over in de EER toegelaten geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof worden verstrekt.

Er moeten bijzonderheden worden gegeven van regelgevend optreden om het gebruik van het geneesmiddel buiten de EER om veiligheidsredenen te beperken. Dit optreden omvat het uit de handel nemen van het geneesmiddel, het beperken van de indicatie of het uitbrengen van nieuwe contra-indicaties voor het geneesmiddel.

2.2.7. A.7: Advies van regelgevende autoriteiten over de ontwikkeling voor de pediatrische populatie

Besluiten en adviezen (waaronder wetenschappelijk advies) van bevoegde autoriteiten, inclusief die van derde landen, over de pediatrische ontwikkeling van het geneesmiddel moeten aan het Comité pediatrie worden verstrekt. Dit geldt ook voor schriftelijke verzoeken om pediatrische informatie van een regelgevend orgaan. Een afschrift van alle relevante bescheiden moet bij punt A.10 van de aanvraag worden gevoegd.

2.2.8. A.8: Status van weesgeneesmiddel in de EER

Het moet duidelijk zijn of het geneesmiddel bij besluit van de Europese Commissie als weesgeneesmiddel is aangewezen. In het geval van weesgeneesmiddelen moet het in het Communautair register van weesgeneesmiddelen vermelde nummer worden opgegeven. Indien gestreefd wordt naar aanwijzing als weesgeneesmiddel, moet dit worden vermeld. Wanneer aanvragen nog in behandeling zijn, moet het nummer worden versteekt van de procedure voor de aanwijzing als weesgeneesmiddel door het EMEA.

2.2.9. A.9: Geplande aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen/uitbreidingen van het assortiment/een wijziging

De geplande indieningsdatum voor de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen of wijzigingsaanvraag, indien van toepassing, moet worden opgegeven. Ook moet worden aangegeven of de aanvraag via de gecentraliseerde procedure of de procedure van wederzijdse erkenning/gedecentraliseerde procedure kan worden verwacht. Voor nog niet toegelaten geneesmiddelen waarop later de voorschriften van artikel 7 van de pediatrische verordening van toepassing zullen zijn, moet de datum van voltooiing van de farmacokinetische onderzoeken worden opgegeven.

2.2.10. A.10: Bijgevoegde documentatie (in voorkomend geval)

Bij dit onderdeel moeten, indien beschikbaar, de volgende bescheiden worden gevoegd:

- een machtigingsbrief voor de persoon die gemachtigd is om namens de aanvrager met het EMEA te communiceren;
- een afschrift van wetenschappelijk advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMEA;
- een afschrift van wetenschappelijk advies van nationale bevoegde autoriteiten in de EER;

- een afschrift van schriftelijke verzoeken van de Amerikaanse Inspectie van voedings- en geneesmiddelen (FDA) en/of van adviezen/besluiten van regelgevende agentschappen buiten de EER betreffende pediatrische informatie;
- een afschrift van het besluit van de Commissie over de aanwijzing als weesgeneesmiddel;
- een afschrift van eerdere besluiten van het EMEA over plannen voor pediatrisch onderzoek of van een negatief advies van het Comité pediatrie over die plannen;
- een afschrift van een representatieve samenvatting van de productkenmerken van geneesmiddelen waarvoor onlangs in de EER een vergunning is verleend.

2.2.11. A.11: Tabel van vertalingen van het besluit van het EMEA

Indien het besluit van het EMEA in een andere officiële taal van de EU dan het Engels wordt gevraagd, moeten de naam van de werkzame stof, de aandoening, de farmaceutische vorm en de wijze van toediening in die taal worden aangegeven.

2.3. Deel B: Algemene ontwikkeling van het geneesmiddel, inclusief informatie over de aandoeningen

Voor geneesmiddelen die worden ontwikkeld voor aanvragen waarop de voorschriften van de artikelen 7 en 8 van de pediatrische verordening van toepassing zullen zijn, moet in deel B voor iedere indicatie en iedere subgroep van de pediatrische populatie worden aangegeven hoe er aan de voorschriften van de artikelen 7 en 8 zal worden voldaan. Dit deel moet ook bijzonderheden bevatten van de ziekten/aandoeningen bij de pediatrische populatie, inclusief de overeenkomsten tussen de volwassen en de pediatrische populatie en binnen de verschillende pediatrische subgroepen, de prevalentie, de incidentie, de diagnose- en behandelingsmethoden en alternatieve behandelingen.

Wanneer het geneesmiddel uitsluitend voor gebruik bij kinderen wordt ontwikkeld, is het mogelijk dat de in deel B gevraagde informatie deels niet beschikbaar is. Dit moet duidelijk worden aangegeven.

2.3.1. B.1: Bespreking van overeenkomsten en verschillen van de ziekte/aandoening tussen populaties

Voor iedere ziekte of aandoening waarvoor al een indicatie is toegelaten en voor iedere ziekte of aandoening waarop een nieuwe ontwikkeling betrekking heeft (d.w.z. voor nieuwe geneesmiddelen of nieuwe indicaties voor toegelaten geneesmiddelen), moet in de aanvraag worden vermeld of zij bij de pediatrische populatie voorkomt. Er moet een beschrijving van de ziekten of aandoeningen worden gegeven, met het oog op de bespreking van potentiële verschillen of overeenkomsten:

- tussen de volwassen en de pediatrische populatie;
- tussen de verschillende pediatrische subgroepen.

Daarbij moet de nadruk worden gelegd op de ernst van de ziekte, de etiologie, de epidemiologie, de klinische manifestaties en prognose en de pathofysiologie bij de pediatrische subgroepen. Deze informatie mag worden gebaseerd op bibliografische documentatie of handboeken.

Er moet informatie worden verstrekt over de vroegste leeftijd waarop de eerste symptomen van de ziekten/aandoeningen zich voordoen of over de betrokken leeftijdsgroep, alsook, indien mogelijk, over de incidentie en/of prevalentie in de Gemeenschap, met name indien er een productspecifieke vrijstelling zal worden aangevraagd die specifieke pediatrie subgroepen bestrijkt. Deze informatie kan worden gebaseerd op bibliografische documentatie, indien beschikbaar.

Er moet een korte beschrijving worden gegeven van de farmacologische eigenschappen en werkingsmechanismen. Alle verwachte verschillen en overeenkomsten van het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel (bekend of verwacht) van het geneesmiddel moeten worden beschreven, waarbij de nadruk ligt op een vergelijking:

- tussen de volwassen en de pediatrie populatie;
- tussen de verschillende pediatrie subgroepen.

2.3.2. B.2: Huidige diagnose-, preventie- en behandelingsmethoden bij pediatrie populaties

Voor iedere ziekte of aandoening ten behoeve waarvan reeds een vergunning is verleend en voor iedere ziekte of aandoening waarop een nieuwe ontwikkeling betrekking heeft (d.w.z. voor nieuwe geneesmiddelen of nieuwe indicaties voor toegelaten geneesmiddelen), moeten de in de Gemeenschap beschikbare diagnose-, preventie- en behandelingsmethoden worden vastgesteld, daarbij verwijzend naar wetenschappelijke en medische literatuur of andere dienstige informatie. Deze informatie moet niet-toegelaten behandelingsmethoden omvatten, indien zij de zorgstandaard vertegenwoordigen, bijvoorbeeld indien zij in internationaal erkende behandelingsrichtsnoeren worden vermeld. De informatie moet gemakshalve in tabelvorm worden weergegeven.

In het geval van toegelaten geneesmiddelen, moeten, wanneer de informatie toegankelijk is, de behandelingen die door de nationale autoriteiten van ten minste een lidstaat zijn toegelaten, en de behandelingen die in het kader van de gecentraliseerde procedure overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn toegelaten, in de lijst van vastgestelde beschikbare behandelingen worden opgenomen. Deze informatie kan in een overzichtstabel worden weergegeven. Voorts moeten andere methoden voor de diagnose, preventie of behandeling van de ziekte of aandoening in kwestie, zoals chirurgische ingrepen, radiologische technieken, diëten en fysieke middelen die in de Gemeenschap worden gebruikt, worden aangegeven, zodat het Comité pediatrie een zo goed mogelijk overzicht heeft van de bestaande diagnose-, preventie- of behandelingswijzen voor de aandoening. In dit verband moeten de fantasienaam of -namen en de goedgekeurde toepassingen van medische hulpmiddelen worden vermeld. Wat betreft medische hulpmiddelen die onder het toepassingsgebied van Richtlijn 93/42/EEG vallen, moet de lijst alle hulpmiddelen bevatten die overeenkomstig deze richtlijn in de handel zijn gebracht, en, in het geval van actieve implanteerbare hulpmiddelen die onder het toepassingsgebied van Richtlijn 90/385/EEG vallen, de hulpmiddelen die overeenkomstig deze richtlijn in de handel zijn gebracht of in gebruik zijn genomen.

Indien methoden voor de diagnose, preventie of behandeling van de aandoening in kwestie in de krachtens artikel 43 van de pediatrie verordening gemaakte inventaris van de therapeutische behoeften zijn opgenomen, moet dit duidelijk worden vermeld.

2.3.3. B.3: Aanzienlijk therapeutisch voordeel en/of vervulling van therapeutische behoefte

Het Comité pediatrie zal op basis van artikel 6, lid 2⁽¹⁾, artikel 11, lid 1, onder c⁽²⁾, en artikel 17, lid 1⁽³⁾, van de pediatrie verordening beoordelen of van het gebruik van het geneesmiddel, hetzij via het gebruik als toegelaten geneesmiddel, hetzij via het uitvoeren van klinische proeven bij kinderen, kan worden verwacht dat dit aanzienlijk therapeutisch voordeel voor kinderen oplevert en/of een therapeutische behoefte van kinderen vervult. Deze beoordeling zal van groot belang zijn voor het besluit om al dan niet een positief advies over een plan voor pediatrie onderzoek uit te brengen of een vrijstelling te verlenen.

Om het Comité pediatrie in staat te stellen tot een beoordeling te komen, moet er in de aanvraag een vergelijking worden opgenomen tussen het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft en de in punt B.2 genoemde huidige diagnose-, preventie- of behandelingsmethoden voor de ziekten/aandoeningen die het onderwerp zijn van de beoogde pediatrie indicaties.

Bij het overwegen of er sprake is van aanzienlijk therapeutisch voordeel, zal het Comité pediatrie de aard van de te behandelen (te diagnosticeren of te voorkomen) aandoening en de beschikbare gegevens over het betrokken geneesmiddel in aanmerking nemen.

Op basis hiervan zou een aanzienlijk therapeutisch voordeel op een of meer van de volgende punten kunnen worden gebaseerd:

- a) redelijke verwachting dat een in de handel gebracht of nieuw geneesmiddel veilig en werkzaam zal zijn bij de behandeling van een pediatrie aandoening wanneer er geen toegelaten geneesmiddel voor pediatrie gebruik in de handel is;
- b) verwachte verbeterde werkzaamheid bij een pediatrie populatie in vergelijking met de huidige zorgstandaard voor de behandeling, diagnose of preventie van de aandoening in kwestie;
- c) verwachte verbetering van de veiligheid wat betreft bijwerkingen of mogelijke medicatiefouten bij een pediatrie populatie in vergelijking met de huidige zorgstandaard voor de behandeling, diagnose of preventie van de aandoening in kwestie;
- d) verbetering van het doseringsschema of van de wijze van toediening (aantal doses per dag, orale in plaats van intraveneuze toediening, kortere behandelingsduur), resulterend in een betere veiligheid, werkzaamheid of naleving;
- e) beschikbaarheid van een nieuwe klinisch relevante leeftijds geschikte formulering;

⁽¹⁾ Artikel 6, lid 2, van de pediatrie verordening bepaalt: „Bij de uitvoering van zijn taken overweegt het Comité pediatrie of van de voorgestelde onderzoeken kan worden verwacht dat zij al dan niet aanzienlijk therapeutisch voordeel voor de pediatrie populatie opleveren en/of een therapeutische behoefte van de pediatrie populatie vervullen.”

⁽²⁾ Artikel 11, lid 1, onder c), vermeldt een grond voor het verlenen van een vrijstelling: „Het specifieke geneesmiddel levert geen aanzienlijk therapeutisch voordeel op ten opzichte van de bestaande behandelingen voor pediatrie patiënten.”

⁽³⁾ Artikel 17, lid 1, bepaalt dat in het advies over een plan voor pediatrie onderzoek een oordeel wordt gegeven over de vraag „of de verwachte therapeutische voordelen de voorgestelde onderzoeken al dan niet rechtvaardigen”.

- f) beschikbaarheid van klinisch relevante en nieuwe therapeutische kennis voor het gebruik van het geneesmiddel bij de pediatrie populatie, resulterend in een betere werkzaamheid of veiligheid van het geneesmiddel bij de pediatrie populatie;
- g) ander werkingsmechanisme met potentieel voordeel voor de pediatrie populatie(s) in de vorm van een verbeterde werkzaamheid of veiligheid;
- h) bestaande behandelingen die niet bevredigend zijn en de behoefte aan alternatieve methoden met een betere verwachte baten/risicoverhouding;
- i) verwachte verbetering van de levenskwaliteit van het kind.

Aangezien er in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een geneesmiddel mogelijk geen of zeer beperkte ervaring met het gebruik van het geneesmiddel bij de pediatrie populatie beschikbaar is, zou aanzienlijk therapeutisch voordeel ook gebaseerd kunnen worden op gegronde en plausibele aannamen. Om het Comité pediatrie in staat te stellen tot een beoordeling te komen, moeten deze aannamen in de aanvraag met berekenende argumenten en relevante literatuur worden onderbouwd. Indien in dat vroege stadium van de ontwikkeling van een geneesmiddel geen aanzienlijk therapeutisch voordeel kan worden gerechtvaardigd, zal het Comité pediatrie een vrijstelling of opschorting overwegen, naargelang het geval.

Indien de therapeutische behoefte in de door het Comité pediatrie krachtens artikel 43 van de pediatrie verordening gemaakte inventaris van de therapeutische behoeften is opgenomen, moet er in de aanvraag naar de inventaris worden verwezen⁽¹⁾. Indien de aanvrager meent dat de voorgestelde pediatrie ontwikkeling een therapeutische behoefte vervult en deze therapeutische behoefte nog niet in de door het Comité pediatrie gemaakte inventaris is opgenomen, moet voldoende informatie worden verstrekt om deze aanname toe te lichten.

2.4. Deel C: Productspecifieke vrijstellingsaanvragen

Een vrijstelling kan worden verleend voor een of meer omschreven subgroepen van de pediatrie populatie, een of meer omschreven therapeutische indicaties of een combinatie van omschreven subgroepen en therapeutische indicaties (artikel 11, lid 2, van de pediatrie verordening). In verzoeken om een productspecifieke vrijstelling moet het toepassingsgebied, uitgaande van pediatrie subgroep en indicatie, duidelijk worden omschreven.

Aangezien vrijstellingen vervolgens kunnen worden gebruikt om deels of geheel te voldoen aan de voorschriften van de tweede alinea van artikel 8 van de pediatrie verordening, moeten de wijze van toediening en de farmaceutische vorm worden gespecificeerd.

2.4.1. C.1: Vrijstelling voor een categorie

Om te voldoen aan de voorschriften van de artikelen 7 en 8 van de pediatrie verordening, is er geen productspecifieke vrijstelling nodig indien de therapeutische indicatie en de subgroep van

de pediatrie populatie reeds onder een vrijstelling voor een categorie⁽²⁾ vallen. Indien de voorschriften van de artikelen 7 en 8 van de pediatrie verordening gedeeltelijk worden bestreken door een vrijstelling voor een categorie en een productspecifieke vrijstelling toch noodzakelijk is om aan de voorschriften te voldoen, moet er naar de vrijstelling voor een categorie worden verwezen bij het specificeren van het toepassingsgebied van de productspecifieke vrijstelling.

Bedrijven worden ertoe aangemoedigd het Comité pediatrie op de hoogte te brengen wanneer nieuwe informatie beschikbaar wordt waaruit blijkt dat een vrijstelling voor een categorie of een productspecifieke vrijstelling overeenkomstig artikel 14, lid 2, van de pediatrie verordening moet worden herzien.

2.4.2. C.2: Gronden voor een productspecifieke vrijstelling

De gronden voor een vrijstelling worden omschreven in artikel 11 van de pediatrie verordening.

2.4.2.1. C.2.1: Het is waarschijnlijk dat het specifieke geneesmiddel of de categorie geneesmiddelen bij de gehele pediatrie populatie of een deel ervan niet werkzaam of niet veilig is

Artikel 11, lid 1, onder a), van de pediatrie verordening vermeldt een specifieke grond voor het verlenen van een vrijstelling: „Het is waarschijnlijk dat het specifieke geneesmiddel of de categorie geneesmiddelen bij de gehele pediatrie populatie of een deel ervan niet werkzaam of niet veilig is.” Op grond hiervan kan een verzoek om een vrijstelling worden gebaseerd op bewijs dat het product bij de pediatrie populatie(s) niet werkzaam is. In de aanvraag moet, voor de verschillende pediatrie subgroepen, rekening worden gehouden met de ernst van de aandoening/ziekte en de beschikbaarheid van andere methoden als vermeld in deel B. Al het beschikbare bewijs moet worden overgelegd (onder verwijzing naar de informatie in deel B), met een beschrijving van het gebrek aan werkzaamheid bij de gehele pediatrie populatie of bij subgroepen, naargelang het geval. De rechtvaardiging moet worden gebaseerd op waargenomen effecten in niet-klinische modellen, onderzoeken en proeven, indien beschikbaar.

De rechtvaardiging voor een vrijstelling gebaseerd op bewijs dat het product niet veilig is, kan verschillen afhankelijk van de opgedane ervaring met het product, aangezien de volledige typeering van het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel doorgaans pas plaatsvindt nadat het product in de handel is gebracht. De rechtvaardiging voor een vrijstelling op deze gronden kan onder meer de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel of de categorie geneesmiddelen, resultaten van niet-klinische onderzoeken, klinische proeven of gegevens na het in de handel brengen omvatten. De aanvrager moet specificeren of er een specifiek probleem met de veiligheid bekend is of vermoed wordt.

Het ontbreken van beschikbare gegevens over de veiligheid of werkzaamheid bij de pediatrie populatie in een vroeg stadium van de ontwikkeling wordt niet aanvaard als enige rechtvaardiging voor een vrijstelling.

⁽¹⁾ In artikel 43 van de pediatrie verordening is bepaald dat de inventaris uiterlijk op 26 januari 2010 door het EMEA wordt bekendgemaakt.

⁽²⁾ Vrijstellingen voor een categorie worden bekendgemaakt op de website van het EMEA in overeenstemming met artikel 12 en artikel 25, lid 7, van de pediatrie verordening.

2.4.2.2. C.2.2: De ziekte of aandoening waarvoor het specifieke geneesmiddel of de categorie bedoeld is, komt uitsluitend bij volwassenen voor

Artikel 11, lid 1, onder b), van de pediatrie verordening vermeldt een specifieke grond voor het verlenen van een vrijstelling: „De ziekte of aandoening waarvoor het specifieke geneesmiddel of de categorie bedoeld is, komt uitsluitend bij volwassenen voor.” Op grond hiervan mag de rechtvaardiging worden gebaseerd op een gedetailleerde verklaring van de incidentie of prevalentie van de ziekte bij verschillende populaties. Voor vrijstellingen die de gehele pediatrie populatie bestrijken, geldt dat de rechtvaardiging zich moet toespitsen op de vroegste leeftijd waarop de eerste symptomen van de aandoening/ziekte zich voordoen. De rechtvaardiging voor vrijstellingen voor specifieke subgroepen moet zich richten op de incidentie of prevalentie bij de verschillende in deel B afgebakende pediatrie subgroepen.

2.4.2.3. C.2.3: Het specifieke geneesmiddel levert geen aanzienlijk therapeutisch voordeel op ten opzichte van de bestaande behandelingen voor pediatrie patiënten

Artikel 11, lid 1, onder c), van de pediatrie verordening vermeldt een specifieke grond voor het verlenen van een vrijstelling: „Het specifieke geneesmiddel levert geen aanzienlijk therapeutisch voordeel op ten opzichte van de bestaande behandelingen voor pediatrie patiënten.” Op grond hiervan kan een rechtvaardiging voor een vrijstelling worden gebaseerd op het feit dat er geen aanzienlijk therapeutisch voordeel is.

Wanneer om een vrijstelling wordt verzocht op grond van het feit dat er geen aanzienlijk therapeutisch voordeel is, met name wanneer aanvragen worden ingediend voordat er gegevens van klinische proeven beschikbaar zijn, zou de rechtvaardiging voor een vrijstelling kunnen worden gebaseerd op een gedetailleerde bespreking van de bestaande behandelingsmethoden en extrapolaties van niet-klinische gegevens of klinische gegevens over volwassenen, indien beschikbaar.

2.5. Deel D: Plan voor pediatrie onderzoek

2.5.1. D.1: Voorgestelde algemene strategie voor de ontwikkeling voor pediatrie gebruik

Terwijl deel B betrekking heeft op de algemene ontwikkeling van het geneesmiddel, inclusief de ontwikkeling voor de volwassen populatie en informatie over de aandoeningen, moet deel D zich specifiek richten op de ontwikkeling van het geneesmiddel voor de pediatrie populatie.

2.5.1.1. D.1.1: Indicatie in het plan voor pediatrie onderzoek

Vermeld moet worden welke indicatie(s) bij de pediatrie populatie worden voorgesteld voor een plan voor pediatrie onderzoek, dat alle subgroepen van een deel ervan bestrijkt, naargelang het geval. In dit onderdeel moet worden gespecificeerd of het geneesmiddel voor de diagnose, preventie of behandeling van de ziekten/aandoeningen in kwestie bedoeld is.

2.5.1.2. D.1.2: Geselecteerde leeftijdsgroep(en)

Het plan voor pediatrie onderzoek moet alle subgroepen van de pediatrie populatie bestrijken die niet onder een vrijstelling vallen. De te onderzoeken leeftijdsklassen moeten worden gerechtvaardigd en kunnen variëren naar gelang de farmacologie van het geneesmiddel, de manifestatie van de aandoening in de verschillende leeftijdsgroepen en andere factoren. De aanvraag moet verwijzen naar de leeftijdsclassificatie van het ICH/CHMP-richtsnoer E11, tenzij er wordt gemotiveerd waarom hiervan wordt afgeweken. Deze leeftijdsklassen zijn echter breed en kunnen verschillende maturiteitsniveaus omvatten. De classificatie van de pediatrie populatie kan, naast de leeftijd, ook worden gebaseerd op andere variabelen, zoals zwangerschapsduur, puberteitsstadium en nierfunctie.

2.5.1.3. D.1.3: Informatie over de kwaliteitsgegevens en niet-klinische en klinische gegevens

In de aanvraag moet de ontwikkeling van het geneesmiddel in grote lijnen worden aangegeven, inclusief de farmaceutische ontwikkeling die van belang is voor de pediatrie ontwikkeling en de resultaten hiervan, indien beschikbaar. Ook moet een overzicht worden gegeven van de geplande onderzoeken bij volwassenen. Dit kan in de vorm van een samenvatting in de stijl van een „onderzoekersdossier”. De volledige onderzoeksverslagen van verrichte niet-klinische en klinische onderzoeken hoeven niet te worden verstrekt, maar moeten op verzoek ter beschikking worden gesteld. In de aanvraag moet rekening worden gehouden met de bestaande wetenschappelijke richtsnoeren/adviezen en moet iedere afwijking bij de ontwikkeling worden gemotiveerd.

Voorts moet in de aanvraag een overzicht worden gegeven van alle informatie over het geneesmiddel met betrekking tot de pediatrie populatie, waarbij wordt verwezen naar wetenschappelijke en medische literatuur of andere dienstige informatie, zoals verslagen over off-label- of unlicensed gebruik, accidentele blootstellingen en bekende klasespecifieke effecten.

2.5.2. D.2: Strategie met betrekking tot kwaliteitsaspecten

In dit onderdeel moeten de chemische, farmaceutische, biologische en biofarmaceutische aspecten van de toediening van het geneesmiddel aan de betrokken pediatrie subgroepen worden behandeld. Bij de bespreking moet rekening worden gehouden met de farmaceutische ontwikkeling van het geneesmiddel en moeten, naast de normale voorschriften voor de farmaceutische ontwikkeling, essentiële vraagstukken worden behandeld, zoals:

- de noodzaak van specifieke formuleringen of doseervormen voor de gekozen leeftijdsgroep(en) en bespreking van het voordeel van de gekozen formulering of doseervorm;
- kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, indien beschikbaar;
- beschikbaarheid/tijdschema voor de ontwikkeling van een leeftijdsgeschiedte doseervorm;
- mogelijke problemen met de formulering (bv. geschiktheid van excipientia voor de pediatrie populatie);
- toediening van het geneesmiddel aan pediatrie subgroepen (bv. gebruik van specifieke toedieningshulpmiddelen, mengbaarheid met voeding, verwachte sluitsystemen van de verpakking);

— aanvaardbaarheid van de formulering (waaronder smakelijkheid) — dat wil zeggen haar „gebruiksgeschiktheid”, gerechtvaardigd vanuit een fysisch-chemisch, biologisch en fysiologisch oogpunt. Indien het niet mogelijk is een formulering te ontwikkelen die zinvol en aanvaardbaar is voor pediatriesch gebruik op industriële schaal, moet in de aanvraag worden aangegeven hoe de magistrale bereiding van een individuele gebruiksklare pediatriesche formulering zal worden vergemakkelijkt.

De toevoeging van een pediatriesche indicatie kan een nieuwe farmaceutische vorm of nieuwe concentratie noodzakelijk maken, bijvoorbeeld een vloeistof in plaats van een tablet of een tablet met een nieuwe doseersterkte, omdat de bestaande farmaceutische vorm of concentratie ongeschikt is voor het gebruik bij alle betrokken pediatriesche populaties of een deel ervan. Dit betekent dat de geschiktheid van bestaande farmaceutische vormen/concentraties altijd moet worden besproken in het plan voor pediatriesch onderzoek. Er moet aandacht worden besteed aan etnische of culturele verschillen in de wijze van toediening, aanvaardbare doseervormen en excipientia.

2.5.3. D.3: Strategie met betrekking tot niet-klinische aspecten

In dit onderdeel moet de strategie voor de niet-klinische ontwikkeling worden besproken, die nodig is naast de klassieke niet-klinische ontwikkeling of naast reeds bestaande gegevens. Indien gegevens over de veiligheid bij mensen en voorafgaande onderzoeken bij dieren ontoereikend worden geacht om vertrouwen in het waarschijnlijke veiligheidsprofiel bij de beoogde pediatriesche leeftijdsgroep te wekken, moeten op individuele basis onderzoeken bij onvolwassen dieren worden overwogen. De volgende elementen moeten worden overwogen, rekening houdend met bestaande wetenschappelijke richtsnoeren:

- farmacologie:
 - de noodzaak van bewijs van de haalbaarheid van het concept voor het gebruik bij pediatriesche populaties, bijvoorbeeld met behulp van niet-klinische in-vitro- en/of in-vivomodellen;
 - de noodzaak van farmacodynamische onderzoeken (bv. om een dosis-effectrelatie voor een farmacodynamisch eindpunt vast te stellen indien er een betrouwbaar diermodel is om de keuze van de meest relevante diersoorten voor mogelijke onderzoeken bij onvolwassen dieren te rechtvaardigen);
 - de noodzaak van veiligheidsfarmacologie (onderzoeken waarbij niet-klinische in-vitro- en/of in-vivomodellen worden gebruikt om een specifieke functie van het fysiologische systeem te onderzoeken);
- farmacokinetiek:
 - de noodzaak van specifieke onderzoeken om de keuze van de meest relevante diersoorten voor mogelijke onderzoeken bij onvolwassen dieren te rechtvaardigen;
- toxicologie:
 - de noodzaak van specifieke toxicologische onderzoeken, inclusief toxicokinetiek bij onvolwassen dieren;
 - de noodzaak van toxicologische onderzoeken om specifieke eindpunten te bestuderen, zoals neurotoxiciteit, immunotoxiciteit of nefrotoxiciteit in een specifieke ontwikkelingsfase;

- de noodzaak van aanvullende lokale tolerantieonderzoeken, bijvoorbeeld voor doseervormen voor plaatselijke toediening.

2.5.4. D.4: Strategie met betrekking tot klinische aspecten

In dit onderdeel moet de strategie voor de klinische pediatriesche ontwikkeling worden besproken en gerechtvaardigd in verhouding tot de standaardontwikkeling (inclusief de ontwikkeling voor volwassenen en in relatie tot bestaande gegevens).

In dit onderdeel moet de algemene klinische benadering ter ondersteuning van de productontwikkeling voor de indicaties en leeftijdsgroep(en) in het plan voor pediatriesch onderzoek worden gepresenteerd. De cruciale aspecten van de onderzoeksopzet en de sterke punten en de beperkingen van de voorgestelde klinische ontwikkeling moeten worden vermeld. Er moet worden ingegaan op de geschiktheid van eindpunten volgens leeftijd (de daadwerkelijke opzet van ieder afzonderlijk onderzoek wordt in punt D.5 beschreven). Er moeten bijzonderheden van de te gebruiken formulering worden gegeven en er moet aandacht worden besteed aan plannen voor de overbrugging tussen de verschillende formuleringen.

In de aanvraag moet bij deze strategie de mogelijke extrapolatie van gegevens over volwassenen naar pediatriesche patiënten en van gegevens over oudere leeftijdsgroepen naar jongere leeftijdsgroepen worden besproken. Het onderlinge verband (op het gebied van gemeenschappelijke onderzoeken, gegevens en termijnen) tussen de ontwikkeling voor het gebruik bij volwassenen en bij pediatriesche populaties moet worden uitgelegd.

In de aanvraag moet worden ingegaan op de beweegredenen die ten grondslag liggen aan de dosering, formulering(en) en wijze(n) van toediening. Bij de bespreking moet worden aangegeven welke gegevens er nodig zijn om de onderzoeken zo uit te voeren dat de overbrugging naar het tijdschema voor de onderzoeken in het algemene ontwikkelingsprogramma kan worden gemaakt.

In de aanvraag moet worden gerechtvaardigd dat de proefpersonen representatief zijn voor de populatie die de doelgroep van het geneesmiddel is. De proeven moeten, waar mogelijk, worden uitgevoerd bij de minst kwetsbare groepen (d.w.z. volwassenen in plaats van kinderen, oudere kinderen in plaats van jongere kinderen). Indien resultaten niet naar jongere groepen kunnen worden geëxtrapoléerd, moet dit worden verklaard.

De volgende aspecten moeten worden overwogen, indien van toepassing:

- farmacodynamische onderzoeken:
 - farmacodynamische verschillen tussen volwassen en pediatriesche populaties (bv. invloed van de maturatie van receptoren en/of systemen);
 - de extrapolatie uit verschillende populaties (volwassenen en/of oudere pediatriesche leeftijdsgroepen), inclusief het gebruik van farmacodynamische modellen, indien van toepassing;
 - de noodzaak van specifieke onderzoeken bij bepaalde leeftijdsgroepen;
 - de bespreking van biomarkers voor farmacokinetiek/farmacodynamiek;
 - de toepassing van een farmacodynamische aanpak, met name wanneer de farmacokinetiek niet kan worden gemeten;

- farmacokinetische onderzoeken:
 - de mogelijkheid om de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen of oudere pediatrie groepen te extrapoleren, gebaseerd op farmacokinetiek;
 - de mogelijkheid om schaarse farmacokinetische bemonstering te gebruiken;
 - het gebruik van farmacokinetische/farmacodynamische onderzoeken om de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen of oudere pediatrie leeftijdsgroepen te overbruggen;
 - de mogelijkheid om de farmacokinetiek bij bepaalde leeftijdsgroepen met behulp van informatie te ondersteunen of om de farmacokinetiek uit andere populaties te extrapoleren;
 - de bespreking van leeftijdsgroepen die meer uitgebreide onderzoeken vereisen, bijvoorbeeld wegens de verwachte hoge variabiliteit in kinetische parameters;
 - het gebruik van populatiefarmacokinetiek;
 - de mogelijkheid om interacties, orgaanfunctiestoornissen en effecten van farmacogenetica te extrapoleren en de noodzaak van specifieke onderzoeken;
- werkzaamheids- en veiligheidsonderzoeken:
 - de bespreking van de noodzaak van specifieke onderzoeken voor het bepalen van de dosering;
 - de bespreking van belangrijke vraagstukken bij alle voorgestelde onderzoeken, zoals: gebruik van placebo of actieve controle, leeftijdsgeschiktheid van eindpunten, gebruik van surrogaatmarkers, gebruik van een alternatieve onderzoeksopzet en -analyse, mogelijke noodzaak van kortetermijn- en langetermijnveiligheid en potentiële risico's per leeftijdsgroep;
 - indien er een goedgekeurd EU-risicobeheerplan is voor een geneesmiddel dat reeds is toegelaten voor gebruik bij de volwassen populatie, moet er bij de opstelling van het plan voor pediatrie onderzoek rekening worden gehouden met alle risicominimaliseringsactiviteiten die passend zijn voor de pediatrie populatie. Indien het EU-risicobeheerplan geneesmiddelenbewakingsonderzoeken omvat die betrekking hebben op een pediatrie populatie, moet in het plan voor pediatrie onderzoek ook naar deze onderzoeken worden verwezen.

De noodzaak van onderzoeken naar langetermijnveiligheid bij de pediatrie populatie moet altijd worden besproken in het plan voor pediatrie onderzoek. Indien dergelijke onderzoeken noodzakelijk worden geacht, moeten de bijzonderheden ook worden verstrekt in het EU-risicobeheerplan, of de bijgewerkte versie hiervan, dat wordt ingediend op het moment van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, maar in beginsel geen onderdeel uitmaakt van het goedgekeurde plan voor pediatrie onderzoek.

Tot slot moeten de voorgestelde maatregelen om de pediatrie populatie tijdens de ontwikkeling te beschermen, zoals het gebruik van minder invasieve methoden en het gebruik van een commissie van toezicht (*Data and Safety Monitoring Board*) bij bepaalde onderzoeken, en vraagstukken rond de haalbaarheid van de voorgestelde onderzoeken (bv. werving of aantal bloedafnames in vergelijking met bloedvolume) worden besproken.

2.5.5. D.5: Maatregelen voor de ontwikkeling voor de pediatrie populatie

Er zij opgemerkt dat dit onderdeel, samen met punt D.5.1 en deel E, van cruciaal belang is voor de totstandkoming van het advies van het Comité pediatrie en vervolgens het besluit van het EMEA over het plan voor pediatrie onderzoek.

2.5.5.1. D.5.1: Algemene overzichtstabel met alle geplande en/of lopende niet-klinische en klinische onderzoeken

Hoewel wordt erkend dat het voorgestelde tijdschema voor maatregelen in een plan voor pediatrie onderzoek een schatting is, met name voor geneesmiddelen in een vroege ontwikkelingsfase, wordt erop worden gewezen dat dit onderdeel van cruciaal belang is voor de totstandkoming van het advies van het Comité pediatrie en vervolgens het besluit van het EMEA over het plan voor pediatrie onderzoek.

Er moet een tabel worden opgenomen die een overzicht geeft van alle in het kader van de aanvraag geplande en/of lopende maatregelen bij de pediatrie populatie.

In deze tabel moeten de termijnen voor de maatregelen in het plan voor pediatrie onderzoek worden gepresenteerd. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar het tijdschema voor de maatregelen in het plan voor pediatrie onderzoek in vergelijking met de ontwikkeling voor volwassenen, bijvoorbeeld zoals aangegeven in het ICH/CHMP-richtsnoer (E11). Het voorspelde tijdschema voor aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen die onder de artikelen 7, 8 en 30 van de pediatrie verordening vallen, moet worden opgegeven; naar deze aanvragen moet worden verwezen in het tijdschema voor de maatregelen in het plan voor pediatrie onderzoek. In de aanvraag moeten termijnen voor de aanvang en voltooiing van iedere maatregel, met specifieke data, worden voorgesteld. Er moeten redelijke marges voor onvoorziene omstandigheden worden ingebouwd om de in de aanvraag op te nemen onderzoeken te voltooien en te analyseren en hierover verslag uit te brengen.

2.5.5.2. D.5.2: Overzicht van elk van de geplande en/of lopende onderzoeken en fasen van de farmaceutische ontwikkeling

De onderzoeken die hier in grote lijnen moeten worden aangegeven, zijn sterk afhankelijk van de in punt D.2 vermelde voorgestelde strategie. De hierna volgende voorbeelden zijn dan ook niet limitatief.

Als een toegelaten geneesmiddel voor volwassenen de basis vormt voor het pediatrie geneesmiddel, met een eenvoudige vermindering van het gehalte aan werkzame stof of een kleinere toegediende hoeveelheid, kunnen de onderzoeken voor de farmaceutische ontwikkeling in het kader van een plan voor pediatrie onderzoek minimaal zijn. Als de strategie echter bestaat in het creëren van een nieuwe farmaceutische vorm (bv. een nieuwe doseervorm of een nieuwe wijze van toediening), zijn mogelijk uitgebreidere onderzoeken voor de farmaceutische ontwikkeling vereist. In het stadium van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen is in ieder geval de volledige reeks van onderzoeken voor de farmaceutische ontwikkeling vereist om de uniformiteit en de stabiliteit van het procedé en het product te bevestigen. Er zijn richtsnoeren van het bureau op dit gebied beschikbaar en deze moeten worden geraadpleegd om te besluiten welke onderzoeken in het kader van de in punt D.2 voorgestelde strategie van belang zouden kunnen zijn.

Voorgestelde onderzoeken die van bijzonder belang zijn voor de ontwikkeling van pediatrische geneesmiddelen, kunnen onder meer zijn:

- compatibiliteit met en stabiliteit bij gebruik van relevante gebruikelijke voeding en drank, met name indien de voeding wordt gebruikt om de toediening van de doseervorm te vergemakkelijken;
- compatibiliteit met toedieningssystemen, zoals medische hulpmiddelen;
- smaakmaskering of smakelijkheid.

2.5.5.3. D.5.3: Synopsis/overzicht van het protocol van elk van de geplande en/of lopende niet-klinische onderzoeken

Er moeten voldoende relevante bijzonderheden worden verstrekt om het onderzoek adequaat te omschrijven, bijvoorbeeld:

- type onderzoek;
- doelstelling(en);
- testsysteem/diersoort;
- toedieningsmethode;
- doseringsduur.

2.5.5.4. D.5.4: Synopsis/overzicht van het protocol van elk van de geplande en/of lopende klinische onderzoeken of proeven

Het volgende moet nauwkeurig worden beschreven indien van belang voor het onderzoek en indien geschikt voor de fase van de productontwikkeling:

- type onderzoek;
- onderzoeksopzet;
- type controle (placebo of actieve controle met te gebruiken dosis) en motivering;
- locatie (regio's);
- producten voor test(s); dosering; wijze van toediening;
- doelstelling(en) van het onderzoek;
- aantal proefpersonen (m/v), leeftijden, aantal per ICH-leeftijdsgroep of andere relevante leeftijdsgroep;
- behandelingsduur, inclusief duur van de waarneming na de behandeling;
- belangrijkste in-/uitsluitingscriteria;
- parameters of eindpunten (primair, secundair);
- steekproefgrootte (meer of minder gedetailleerd, naargelang het geval);
- berekening van het onderscheidend vermogen: beschrijving van verwachte effectgrootte;
- opties in het geval van problemen met werving, tussenanalysen en stopregels;
- statistische methoden (gebruikte statistische methoden om groepen te vergelijken voor primair resultaat en voor aanvullende analyses, indien van belang).

2.6. Deel E: Opschortingsaanvragen

Krachtens artikel 20, lid 1, van de pediatrische verordening kan, op het moment dat een plan voor pediatrisch onderzoek wordt ingediend, tevens worden verzocht om opschorting van de aanvang of voltooiing van alle of van een deel van de maatregelen in dat plan.

Met betrekking tot de termijnen vermeld in punt D.5.1 moet in ieder verzoek om opschorting van de aanvang of voltooiing van maatregelen duidelijk worden gemaakt op welke indicatie, wijze van toediening en farmaceutische vorm de op te schorten termijn betrekking heeft. Wanneer er om opschorting wordt verzocht, moet in de aanvraag worden gespecificeerd op welke leeftijdsgroep de opschorting betrekking heeft. Voor termijnen geldt dat de maanden en jaren moeten worden opgegeven. Termijnen kunnen ook worden uitgedrukt ten opzichte van de ontwikkeling voor het gebruik bij volwassenen.

Verzoeken om opschorting moeten op wetenschappelijke en technische gronden of om redenen van volksgezondheid gerechtvaardigd zijn. In de pediatrische verordening is bepaald dat een opschorting moet worden verleend wanneer:

- het passend is om eerst onderzoek bij volwassenen te doen alvorens aan te vangen met onderzoek bij de pediatrische populatie;
- onderzoek bij de pediatrische populatie meer tijd vergt dan onderzoek bij volwassenen.

Andere voorbeelden van wetenschappelijke en technische gronden waarop een opschorting gerechtvaardigd is, kunnen zijn: aanvullende niet-klinische gegevens worden noodzakelijk geacht of grote kwaliteitsproblemen verhinderen op dat moment de ontwikkeling van de betrokken formulering(en).

2.7. Deel F: Bijlagen

De bijlagen bij de aanvraag moeten de volgende bescheiden omvatten, indien van toepassing:

- verwijzingen (naar gepubliceerde literatuur);
- het onderzoekersdossier;
- het laatste goedgekeurde EU-risicobeheerplan voor een reeds toegelaten geneesmiddel.

2.8. Wijziging van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek

Plannen voor pediatrisch onderzoek moeten in een vroeg stadium van de productontwikkeling worden ingediend, zodat er, indien nodig, voldoende tijd is om onderzoek bij de pediatrische populatie uit te voeren voordat een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend. Door de vroegtijdige indiening van een plan voor pediatrisch onderzoek wordt tijdig een dialoog tussen de aanvrager en het Comité pediatrie op gang gebracht. Aangezien de ontwikkeling van geneesmiddelen een dynamisch proces is dat afhankelijk is van het resultaat van lopende onderzoeken, is in artikel 22 van de pediatrische verordening voorzien in de mogelijkheid om een goedgekeurd plan zo nodig te wijzigen ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Artikel 22 van de pediatrische verordening bepaalt: „Indien de aanvrager na het besluit tot goedkeuring van het plan voor pediatrisch onderzoek bij de uitvoering ervan zodanige moeilijkheden ondervindt dat het plan niet uitvoerbaar is of niet meer passend is, kan hij het Comité pediatrie op basis van uitvoerig beschreven gronden wijzigingen voorstellen of om een opschorting of vrijstelling verzoeken.”

De indiening van een aanvraag tot wijziging van het plan voor pediatrisch onderzoek of een verzoek om opschorting of vrijstelling is vooral belangrijk indien de nieuwe informatie van invloed kan zijn op de aard of het tijdschema van een van de hoofdmaatregelen die expliciet worden genoemd in het besluit van het EMEA over het plan voor pediatrisch onderzoek.

In het geval van een aanvraag tot wijziging van een plan voor pediatrisch onderzoek moet de inhoud van de aanvraag dezelfde structuur volgen als die van de initiële aanvraag tot goedkeuring van het plan voor pediatrisch onderzoek. Alleen de onderdelen waarop de wijziging betrekking heeft, moeten worden ingevuld. De aanvraag moet een verwijzing naar het voorgaande besluit over het plan voor pediatrisch onderzoek bevatten.

3. AFDELING 2: CONTROLE OP DE NALEVING

De bevoegde autoriteiten controleren of aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik (zoals beschreven in artikel 30 van de pediatrische verordening) aan de voorschriften van de artikelen 7 en 8 van de pediatrische verordening voldoen. Deze controle op de naleving is beschreven in de artikelen 23 en 24 van de pediatrische verordening. Artikel 23 bepaalt het tijdschema voor de controle op de naleving, voorziet in de mogelijkheid van een advies van het Comité pediatrie over de naleving en vermeldt wanneer en door wie om dit advies kan worden verzocht. Krachtens artikel 23, lid 3, tweede alinea, moeten de lidstaten het advies van het Comité pediatrie in aanmerking nemen. Artikel 23 voorziet niet in een nieuw onderzoek van het advies van het Comité pediatrie over de naleving.

Een nalevingsnorm wordt door de bevoegde autoriteiten in twee stappen gecontroleerd:

- stap 1: krachtens artikel 23 wordt bij de validering van aanvragen als bedoeld in de artikelen 7, 8 en 30 van de pediatrische verordening de naleving gecontroleerd. Wanneer bij deze aanvragen sprake is van niet-naleving, wordt de aanvraag niet gevalideerd;
- stap 2: krachtens artikel 24 van de pediatrische verordening wordt de nalevingsverklaring als bedoeld in artikel 28, lid 3, niet in de vergunning voor het in de handel brengen opgenomen en komt het geneesmiddel niet in aanmerking voor de beloningen en stimulansen als bedoeld in de artikelen 36, 37 en 38 van de pediatrische verordening indien bij de wetenschappelijke beoordeling van een geldige aanvraag wordt vastgesteld dat er sprake is van niet-naleving.

Bij de controle op de naleving in de twee voornoemde stappen wordt nagegaan:

- of de overeenkomstig artikel 7, lid 1, van de pediatrische verordening ingediende bescheiden alle subgroepen van de pediatrische populatie bestrijken;
- in het geval van aanvragen die onder artikel 8 van de pediatrische verordening vallen, of de overeenkomstig artikel 7, lid 1, ingediende bescheiden zowel bestaande als nieuwe indicaties, farmaceutische vormen en wijzen van toediening bestrijken;
- in het geval van geneesmiddelen met een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek, of alle in dat plan voorgestelde maatregelen (onderzoeken, proeven en termijnen) om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel bij alle subgroepen van de betrokken pediatrische populatie te beoordelen, volgens het besluit over het plan voor pediatrisch onderzoek zijn uitgevoerd. Tot deze maatregelen

behoren ook alle maatregelen om de formulering van het geneesmiddel aan te passen teneinde het gebruik ervan bij verschillende subgroepen van de pediatrische populatie aanvaardbaarder, eenvoudiger, veiliger of werkzamer te maken.

Wanneer de pediatrische ontwikkeling, bijvoorbeeld om veiligheidsredenen, moet worden stopgezet, moet een wijziging van het plan voor pediatrisch onderzoek worden aangevraagd of om vrijstelling worden verzocht. Alle wijzigingen in het plan voor pediatrisch onderzoek moeten zijn doorgevoerd voordat de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend.

Indien bij de beoordeling van de gegevens die in het kader van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek zijn verkregen, blijkt dat de onderzoeken niet in overeenstemming met het besluit over het plan voor pediatrisch onderzoek zijn uitgevoerd, wordt de naleving niet bevestigd en wordt de nalevingsverklaring als bedoeld in artikel 28, lid 3, van de pediatrische verordening niet in de vergunning voor het in de handel brengen opgenomen.

De naleving kan alleen worden beoordeeld indien volledige onderzoeksverslagen worden ingediend. Om de werkzaamheden van de bevoegde autoriteiten en, in voorkomend geval, die van het Comité pediatrie voor het uitbrengen van een advies over de naleving te vergemakkelijken, wordt aanbevolen een verslag over de naleving te presenteren bij de indiening van de aanvraag. Indien de aanvrager het Comité pediatrie overeenkomstig artikel 23, lid 2, onder a), om advies vraagt alvorens een aanvraag betreffende een vergunning voor het in de handel brengen of betreffende een wijziging in te dienen wordt een afschrift van dit advies als bijlage bij de aanvraag gevoegd zoals bepaald in artikel 23, lid 2, laatste alinea.

In het verslag over de naleving moet in tabelvorm worden aangegeven hoe de bescheiden als bedoeld in artikel 7, lid 1, van de pediatrische verordening alle subgroepen van de pediatrische populatie bestrijken, in het geval van geneesmiddelen die onder artikel 7 of 8 vallen, en hoe zij alle bestaande en nieuwe indicaties, farmaceutische vormen en wijzen van toediening bestrijken, in het geval van aanvragen die onder artikel 8 van de pediatrische verordening vallen. Er moet een afzonderlijke tabel worden opgenomen met het besluit over het plan voor pediatrisch onderzoek, het standpunt van de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen of de wijziging over de naleving van de belangrijkste elementen en, als de aanvraag gelijk met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, bij elk belangrijk element van het plan voor pediatrisch onderzoek een verwijzing naar de plaats in de betreffende module van deze aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. In het geval van wijzigingen in een plan voor pediatrisch onderzoek moet de tabel worden gebaseerd op het meest recente besluit van het bureau.

Er zij opgemerkt dat:

- de relevante bevoegde autoriteit of het bureau elk belangrijk element van het besluit van het EMEA over het plan voor pediatrisch onderzoek uitvoerig zal toetsen aan datgene wat er daadwerkelijk is ingediend;
- omdat het besluit over het plan voor pediatrisch onderzoek voor elk van de maatregelen de minimale essentiële elementen bevat, de aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen of wijziging aan elk punt zal moeten voldoen;

- indien het besluit van het EMEA over het plan voor pediatrisch onderzoek maatregelen bevat waarbij voorwaardelijke taal zoals „kan” of „zoals” wordt gebruikt, de naleving ook kan worden bevestigd als de voorgestelde maatregelen niet als zodanig zijn uitgevoerd;
- in het geval van een advies van het Comité pediatrie over de naleving krachtens artikel 23 van de pediatrische verordening, de gronden voor het bevestigen of het weigeren van de bevestiging van de naleving duidelijk in het advies zullen worden genoemd.

Indien een plan voor pediatrisch onderzoek geen onderzoeken bevat die voor de inwerkingtreding van Verordening (EG) nr. 1901/2006 zijn afgerond, luidt de nalevingsverklaring als bedoeld in artikel 28, lid 3, van de pediatrische verordening als volgt: „Bij de ontwikkeling van dit product is er voldaan aan alle maatregelen in goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek [referentienummer]. Voor de toepassing van de aanvraag van artikel 45, lid 3, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 zijn alle onderzoeken in goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek [referentienummer] afgerond na de inwerkingtreding van die verordening.”

Indien een plan voor pediatrisch onderzoek enkele onderzoeken bevat die voor de inwerkingtreding van Verordening (EG) nr. 1901/2006 zijn afgerond, luidt de nalevingsverklaring als bedoeld in artikel 28, lid 3, van de pediatrische verordening als volgt: „Bij de ontwikkeling van dit product is er voldaan aan alle maatregelen in goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek [referentienummer]. Voor de toepassing van de aanvraag van artikel 45, lid 3, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 is significant onderzoek in het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek afgerond na de inwerkingtreding van die verordening.”

4. AFDELING 3: CRITERIA TER BEOORDELING VAN DE SIGNIFICANTIE VAN ONDERZOEKEN DIE ZIJN GESTART VOOR EN ZIJN AFGEROND NA DE INWERKINGTREDING VAN DE PEDIATRISCHE VERORDENING

4.1. Achtergrond

De toekenning van de beloningen en stimulansen van de artikelen 36, 37 en 38 van de pediatrische verordening op basis van onderzoeken die zijn gestart voor de inwerkingtreding van de pediatrische verordening ⁽¹⁾, gebeurt uitsluitend op voorwaarde dat deze onderzoeken na de inwerkingtreding zijn afgerond en significant worden bevonden (artikel 45, lid 3, van de pediatrische verordening).

In de nalevingsverklaring als bedoeld in artikel 28, lid 3, van de pediatrische verordening zal worden aangeduid of de in het plan voor pediatrisch onderzoek opgenomen onderzoeken die zijn gestart voor en zijn afgerond na de inwerkingtreding van de verordening, als significant worden beschouwd in de zin van artikel 45, lid 3, van de pediatrische verordening.

4.2. Beoordelingscriteria

De significantie van onderzoeken wordt in het algemeen veeleer bepaald door de klinische relevantie van de gegevens die voor de pediatrische populatie zijn verkregen dan door het aantal onderzoeken. In uitzonderlijke gevallen kan een reeks niet-signi-

ficante onderzoeken als significant worden beschouwd indien verwacht wordt dat de resultaten van deze onderzoeken samen belangrijke en klinisch relevante informatie zullen opleveren.

Om in aanmerking te komen voor de in de artikelen 36, 37 en 38 vermelde beloningen en stimulansen, moet significant onderzoek na de inwerkingtreding van de pediatrische verordening zijn afgerond. Een onderzoek wordt als afgerond beschouwd wanneer het laatste bezoek aan de laatste patiënt is gebracht, zoals voorzien in de meest recente versie van het protocol (ingediend bij de bevoegde autoriteiten), en dit plaatsvindt na de datum van inwerkingtreding van de pediatrische verordening. Nog lopende verlengingen van onderzoeken, bestaande uit nazorg voor de betrokken patiënten, worden niet beschouwd als een voortduren na de inwerkingtreding indien deze geen deel uitmaken van het protocol dat bij de relevante bevoegde autoriteiten is ingediend.

De significantie van ieder onderzoek dat is voorgesteld in een plan voor pediatrisch onderzoek, zal per geval worden beoordeeld door het bureau of door de bevoegde autoriteiten. De hierna volgende voorbeelden worden evenwel als richtsnoer voor de beoordeling van de significantie van onderzoeken gegeven.

De volgende typen onderzoeken worden in het algemeen als significant beschouwd:

1. vergelijkende werkzaamheidsonderzoeken (gerandomiseerd/actieve controle of placebo);
2. onderzoeken voor het bepalen van de dosis;
3. prospectieve klinische veiligheidsonderzoeken, indien van de resultaten wordt verwacht dat zij een grote bijdrage zullen leveren aan het veilige gebruik van het geneesmiddel bij de pediatrische populatie (inclusief onderzoeken over groei en ontwikkeling);
4. onderzoeken om een nieuwe leeftijdsgeschikte formulering te verkrijgen, indien van de formulering wordt verwacht dat zij klinisch relevant zal zijn voor de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel bij de pediatrische populatie;
5. FK/FD-onderzoeken: gegronde farmacokinetische/farmacodynamische klinische onderzoeken, indien zij waarschijnlijk belangrijke gegevens zullen opleveren die de noodzaak van een klinisch werkzaamheidsonderzoek zouden wegnemen en dus zouden voorkomen dat vele kinderen aan een meer grootschalige proef moeten deelnemen.

Om als significant te worden beschouwd, moeten de onderzoeken doorgaans alle door de aandoening getroffen pediatrische subgroepen bestrijken wanneer er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, tenzij er een vrijstelling is verleend. Onderzoeken uitgevoerd bij een enkele subgroep van de pediatrische populatie kunnen van geval tot geval evenwel als significant worden beschouwd indien zij voldoende uitgebreid zijn, een belangrijke bijdrage aan de behandeling van kinderen leveren of worden uitgevoerd bij een subgroep die bijzonder moeilijk te onderzoeken is, zoals pasgeborenen. Wanneer reeds voldoende gegevens voor een of meer van de pediatrische subgroepen beschikbaar zijn, moeten dubbele onderzoeken worden voorkomen en daarom worden onnodige onderzoeken niet als significant beschouwd.

⁽¹⁾ 26 januari 2007.