

II

(Mitteilungen)

MITTEILUNGEN DER ORGANE UND EINRICHTUNGEN DER EUROPÄISCHEN UNION

KOMMISSION

Mitteilung der Kommission — Leitlinie der Kommission für Format und Inhalt von Anträgen auf Billigung oder Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts sowie auf Freistellung oder Zurückstellung und für die Prüfung auf Übereinstimmung und die Kriterien zur Bewertung wesentlicher Studien

(2008/C 243/01)

1. EINLEITUNG

Die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004⁽¹⁾ (nachfolgend als „Kinderarzneimittelverordnung“ bezeichnet) ist am 26. Januar 2007 in Kraft getreten. Ziel dieser Verordnung ist es, die Entwicklung und die Verfügbarkeit von Arzneimitteln für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe zu erleichtern, dafür zu sorgen, dass solche Arzneimittel auf hohem Niveau erforscht und gezielt zur Verwendung in der pädiatrischen Population genehmigt werden, sowie die Informationen, die über die Anwendung von Arzneimitteln in den verschiedenen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen vorliegen, zu verbessern. Diese Ziele sollen ohne unnötige klinische Prüfungen in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe und ohne Verzögerung der Zulassung von Arzneimitteln für andere Altersgruppen verwirklicht werden.

Um dies zu erreichen, werden bestimmte Anforderungen an die Entwicklung von Arzneimitteln gestellt, und es sind Bonusse für die pharmazeutische Industrie vorgesehen, wenn die Anforderungen an Studien mit Kindern vollständig erfüllt werden. Mit der Kinderarzneimittelverordnung wird als Anreiz für die Entwicklung von patentfreien Arzneimitteln für Kinder eine neue Zulassungsform eingeführt: die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (PUMA, *paediatric use marketing authorisation*). Außerdem wird ein Rahmen zur Durchführung der Verordnung geschaffen. Dazu gehört auch der Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur (nachfolgend „die Agentur“ genannt).

Im Sinne des Artikels 10 der Kinderarzneimittelverordnung werden mit dieser Leitlinie die Anforderungen an Form und Inhalt von Anträgen auf Billigung oder Änderung eines pädiatrischen

Prüfkonzepts sowie auf Freistellung oder Zurückstellung vorgegeben. Außerdem werden die Modalitäten für die Übereinstimmungskontrolle gemäß Artikel 23 und Artikel 28 Absatz 3 der Kinderarzneimittelverordnung festgelegt⁽²⁾. Und schließlich enthält diese Leitlinie die in Artikel 45 Absatz 4 vorgesehenen Kriterien zur Bewertung der Signifikanz von Studien, die vor Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung eingeleitet und danach abgeschlossen werden⁽³⁾.

Die für diese Leitlinie relevanten Definitionen sind der Richtlinie 2001/83/EG, der Richtlinie 2001/20/EG, der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 und der Kinderarzneimittelverordnung zu entnehmen. Darüber hinaus werden in dieser Leitlinie die nachfolgend definierten Begriffe verwendet:

- a) **Erkrankung:** Jede Abweichung von der normalen Struktur oder Funktion des Körpers, die sich in einer Abfolge charakteristischer Anzeichen und Symptome manifestiert (üblicherweise eine anerkannte Krankheit oder ein bestimmtes Syndrom).
- b) **Indikation im pädiatrischen Prüfkonzept:** Die für ein pädiatrisches Prüfkonzept vorgeschlagene(n) Indikation(en) in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zum Zeitpunkt der Einreichung des Konzepts. Darin ist zu spezifizieren, ob das Arzneimittel zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung einer Erkrankung vorgesehen ist.

⁽²⁾ Artikel 10 der Kinderarzneimittelverordnung: „Nach Konsultationen mit den Mitgliedstaaten, der Agentur und anderen interessierten Kreisen legt die Kommission die Anforderungen fest, denen Form und Inhalt von Anträgen für die Billigung oder die Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts und von Freistellungs- oder Zurückstellungsanträgen im Einzelnen genügen müssen, damit sie als zulässig betrachtet werden; sie legt zudem die Modalitäten für die Übereinstimmungskontrolle nach Artikel 23 und Artikel 28 Absatz 3 fest.“

⁽³⁾ Artikel 45 Absatz 4 der Kinderarzneimittelverordnung: „Die Kommission erstellt im Einvernehmen mit der Agentur Leitlinien für die Festlegung von Kriterien zur Beurteilung, ob Studien wesentlich im Sinne des Absatzes 3 sind.“

⁽¹⁾ ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1.

- c) **Vorgeschlagene therapeutische Indikation:** Die therapeutische Indikation bei adulten und/oder pädiatrischen Bevölkerungsgruppen, die im pädiatrischen Prüfkonzept zum Zeitpunkt der Einreichung des Konzepts vorgeschlagen wird.
- d) **Genehmigte therapeutische Indikation:** Die therapeutische Indikation bei adulten und/oder pädiatrischen Bevölkerungsgruppen, die in der Zulassung angegeben ist; sie resultiert aus der Bewertung der Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit, die mit dem Antrag auf Zulassung eingereicht werden.
- e) **Maßnahmen:** Gemäß Artikel 15 Absatz 2 der Kinderarzneimittelverordnung zählen dazu Studien, Prüfungen, Daten und die pharmazeutische Entwicklung, die vorgeschlagen werden, um neue wissenschaftliche Informationen zu erhalten, damit die notwendigen Daten zur Festlegung der Bedingungen beschafft werden, unter denen ein Arzneimittel zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zugelassen werden kann, einschließlich der Entwicklung einer altersgemäßen Formulierung für alle von der Erkrankung betroffenen Untergruppen dieser Bevölkerungsgruppe entsprechend der Spezifizierung in einem pädiatrischen Prüfkonzept.

2. ABSCHNITT 1: FORMAT UND INHALT VON ANTRÄGEN AUF BILLIGUNG ODER ÄNDERUNG EINES PÄDIATRISCHEN PRÜFKONZEPTS SOWIE AUF FREISTELLUNG ODER ZURÜCKSTELLUNG

2.1. Allgemeine Grundsätze und Format

Wie viele Informationen für einen Antrag auf Billigung oder Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts bzw. auf Freistellung oder Zurückstellung benötigt werden, hängt ganz davon ab, ob sich ein Arzneimittel im Frühstadium einer klinischen Entwicklung befindet oder ob bereits eine Zulassung vorliegt und die Möglichkeit einer neuen oder erweiterten Verwendung untersucht wird. Da für einen Antrag auf ein pädiatrisches Prüfkonzept, einen Freistellungs- und einen Zurückstellungsantrag unabhängig vom Stand der Produktentwicklung das gleiche Format verwendet werden soll, wird es nicht immer möglich sein, in allen Abschnitten umfassende Informationen vorzulegen. In dem Fall ist an der entsprechenden Stelle anzugeben, dass keine Daten oder Informationen vorliegen. Alle verfügbaren Informationen, die für die Bewertung eines pädiatrischen Prüfkonzepts oder für einen Freistellungs- oder Zurückstellungsantrag relevant sind, müssen jedoch in den Antrag aufgenommen werden, unabhängig davon, ob sie günstig oder eher ungünstig für das Arzneimittel sind. Dazu gehören auch genaue Angaben zu unvollständigen oder abgebrochenen pharmakotoxikologischen Tests oder klinischen Studien oder Prüfungen in Bezug auf das Arzneimittel und/oder zu abgeschlossenen Prüfungen in Bezug auf Indikationen, die von dem Antrag nicht abgedeckt sind.

Für Anträge auf ein pädiatrisches Prüfkonzept, Freistellungs- und Zurückstellungsanträge oder eine Kombination daraus ist das gleiche Format zu verwenden. Es werden lediglich unterschiedliche Teile des Antrags ausgefüllt:

- Teil A: Verwaltungs- und Produktinformationen,
- Teil B: Allgemeine Entwicklung des Arzneimittels mit Angaben zu den Erkrankungen,
- Teil C: Antrag auf arzneimittelspezifische Freistellung,

- Teil D: Pädiatrisches Prüfkonzept,
- Teil E: Antrag auf Zurückstellung,
- Teil F: Anhänge.

Da ein einheitliches Antragsformat verwendet wird, sind nicht alle Abschnitte für jeden Antrag relevant.

Gemäß Artikel 7 Absatz 2 der Kinderarzneimittelverordnung soll ein Antrag alle Untergruppen der pädiatrischen Population abdecken, entweder mit einer Freistellung oder einem pädiatrischen Prüfkonzept (mit oder ohne Zurückstellung). Wenn es um Produkte geht, die unter Artikel 8 der Kinderarzneimittelverordnung fallen, sind im jeweiligen Antrag die bestehenden und neuen Indikationen, Darreichungsformen und Verabreichungswege anzugeben. Außerdem muss der Antrag ein umfassendes pädiatrisches Prüfkonzept enthalten. Wenn mehrere Indikationen gleichzeitig entwickelt werden sollen, muss der Antrag nur ein umfassendes pädiatrisches Prüfkonzept enthalten.

Die pädiatrische Bevölkerungsgruppe ist in Artikel 2 der Kinderarzneimittelverordnung definiert als der „Teil der Bevölkerung zwischen der Geburt und 18 Jahren“. Damit sind Kinder und Jugendliche bis zu ihrem 18. Geburtstag gemeint. Diese Bevölkerungsgruppe umfasst mehrere Untergruppen, die in internationalen Leitlinien z. B. folgendermaßen definiert sind⁽¹⁾: Früh- und Neugeborene von 0 bis 27 Tagen, Säuglinge von 1 Monat bis 23 Monaten, Kinder von 2 bis 11 Jahren, Heranwachsende und Jugendliche von 12 bis 18 Jahren. Wenn eine andere Unterteilung in Untergruppen sinnvoll erscheint, ist dies zulässig. Die Auswahl der Untergruppen muss aber erläutert und begründet werden.

Beim Entwurf des pädiatrischen Prüfkonzepts für eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung sollte geprüft werden, ob in jeder pädiatrischen Untergruppe therapeutischer Bedarf an dem Arzneimittel besteht.

Um die Antragstellung zu erleichtern, bietet die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Online-Formulare an, die sich an der in dieser Leitlinie vorgegebenen Struktur orientieren. (Sie sind verfügbar unter: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>)

2.2. Teil A: Verwaltungs- und Produktinformationen

Im Frühstadium einer Produktentwicklung ist es nicht immer möglich, in sämtlichen Punkten in Teil A des Antrags vollständige Angaben zu machen. Dennoch sind alle Punkte in Teil A auszufüllen. Wenn keine Informationen vorliegen, muss dies angegeben werden.

2.2.1. A.1: Name oder Firmenname und Anschrift des Antragstellers und der Kontaktperson

Anzugeben sind Name und Anschrift desjenigen, der ein pädiatrisches Prüfkonzept, eine Freistellung oder eine Zurückstellung beantragt. Der Antragsteller kann eine juristische oder natürliche Person oder ein Unternehmen mit Sitz im Europäischen Wirtschaftsraum sein. Es ist anzugeben, wer berechtigt ist, während des Verfahrens bzw. nach der Entscheidung der Agentur im Namen des Antragstellers mit der Agentur zu kommunizieren.

⁽¹⁾ ICH Guideline E11 unter: www.ich.org

Da die Entscheidungen der Agentur veröffentlicht werden, sollte der Antragsteller eine Kontaktstelle (Telefon/Fax/E-Mail) angeben, bei der Interessenten Informationen erhalten können. Diese Kontaktmöglichkeit wird von der Agentur zusammen mit den Entscheidungen veröffentlicht.

Es ist anzugeben, ob der Antragsteller nach Maßgabe der Verordnung (EG) Nr. 2049/2005 der Kommission⁽¹⁾ als Kleinunternehmen, kleines oder mittleres Unternehmen gilt.

2.2.2. A.2: Bezeichnung des Stoffes

Der Wirkstoff ist mit seinem empfohlenen Internationalen Freinamen (INN), ggf. auch mit seiner Salz- oder Hydratform anzugeben. Wenn der „empfohlene“ internationale Freiname noch nicht verfügbar ist, wird der „vorgeschlagene“ Freiname angegeben. Wenn es keinen internationalen Freinamen gibt, wird der im Europäischen Arzneibuch verzeichnete Name oder, wenn der Wirkstoff nicht darin enthalten ist, sein gebräuchlicher Name angegeben. Wenn er keinen gebräuchlichen Namen hat, wird die exakte wissenschaftliche Bezeichnung angegeben. Liegt keine genaue wissenschaftliche Bezeichnung vor, wird beschrieben, wie und woraus der Stoff hergestellt wird, gegebenenfalls ergänzt durch weitere wichtige Angaben. Ein Unternehmens- oder Laborcode kann nicht als alleiniger Identifizierer für den Wirkstoff verwendet werden.

In Anbetracht der Frist für die Antragstellung können möglicherweise nur vorläufige Namen für den Wirkstoff angegeben werden. In dem Fall und bei erneuter Antragstellung (z. B. zur Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts) sollten alle nachfolgenden Namensänderungen in dem Dokument vermerkt werden.

2.2.3. A.3: Produkttyp

Der Produkttyp, für den der Antrag gilt (z. B. chemischer Stoff, biologisches Produkt, Impfstoff, Produkt zur Gentherapie, Arzneimittel für somatische Zelltherapie), ist zu spezifizieren. Außerdem sind nach Möglichkeit das pharmakologische Ziel und der Wirkmechanismus anzugeben. Die pharmakotherapeutische Gruppe und der ATC-Code, soweit vorhanden, sind anzugeben. Wenn es sich um in der Gemeinschaft noch nicht zugelassene Produkte oder um zugelassene Produkte handelt, für die eine neue Indikation entwickelt werden soll, ist anzugeben, was zum Zeitpunkt der Antragstellung vorgesehen ist, d. h. bei welchen Erkrankungen von Kindern oder Erwachsenen das Arzneimittel zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung eingesetzt werden soll. Zugrunde gelegt wird ein anerkanntes Klassifikationssystem wie die Internationale Klassifikation der Krankheiten ICD-10.

2.2.4. A.4: Status des Arzneimittels

Welche Informationen genau vorzulegen sind, hängt davon ab, auf welchen der folgenden Artikel sich der Antrag bezieht:

1. Artikel 7 der Kinderarzneimittelverordnung: ein Arzneimittel, dessen Inverkehrbringen in der Gemeinschaft (EWR) noch nicht genehmigt war;

2. Artikel 8 der Kinderarzneimittelverordnung: ein Arzneimittel, das in der Gemeinschaft (EWR) zugelassen und durch ein ergänzendes Schutzzertifikat oder ein Patent geschützt ist, das für die Gewährung eines ergänzenden Schutzzertifikats in Frage kommt;
3. Artikel 30 der Kinderarzneimittelverordnung: ein Arzneimittel, dessen Genehmigung für die pädiatrische Verwendung beantragt wird.

Bei Arzneimitteln, die unter Artikel 7 oder 8 der Kinderarzneimittelverordnung fallen, sind Angaben zu allen in der Entwicklung befindlichen Formulierungen zu machen, unabhängig von der künftigen Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe. Bei Produkten, die unter Artikel 8 fallen, muss der Antrag in Punkt A6 zusätzlich Angaben zur genehmigten Stärke und Darreichungsform und zu den Verabreichungswegen enthalten. Wenn ein Produkt für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden soll, sind Angaben zur vorgeschlagenen Stärke und Darreichungsform und zu den Verabreichungswegen zu machen.

2.2.5. A.5: Regulatorische Angaben zu klinischen Prüfungen in Bezug auf die Erkrankung und die Entwicklung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe

In diesem Punkt sind regulatorische Angaben zu klinischen Prüfungen in Bezug auf die Erkrankung und die Entwicklung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe in Tabellenform vorzulegen. Geben Sie für klinische Prüfungen innerhalb des EWR in einer Tabelle an, welche dieser Prüfungen für die Erkrankung bei Kindern relevant sind, und welche bei Erwachsenen, sofern sie für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe relevant sind. Geben Sie für klinische Prüfungen außerhalb des EWR in einer Tabelle an, welche dieser Prüfungen nur bei Kindern durchgeführt werden und für die Erkrankung relevant sind.

In den Informationen über Studien sowohl innerhalb als auch außerhalb des EWR ist außerdem anzugeben, ob alle klinischen Prüfungen nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführt worden sind.

2.2.6. A.6: Zulassungsstatus des Arzneimittels

Angaben zum Zulassungsstatus des Arzneimittels sind in Tabellenform vorzulegen.

Bei noch nicht zugelassenen Arzneimitteln, die unter Artikel 7 der Kinderarzneimittelverordnung fallen werden, ist der Zulassungsstatus außerhalb des EWR anzugeben.

Bei Arzneimitteln, die bereits auf dem Markt sind und die durch ein ergänzendes Schutzzertifikat oder ein Patent geschützt sind, das für die Gewährung eines ergänzenden Schutzzertifikats in Frage kommt, und die unter Artikel 8 der Kinderarzneimittelverordnung fallen werden, ist der Zulassungsstatus im EWR anzugeben; zum Zulassungsstatus außerhalb des EWR sind nur Angaben zur Zulassung für Kinder zu machen.

⁽¹⁾ ABl. L 329 vom 16.12.2005, S. 4.

Wenn Produkte für die pädiatrische Verwendung entwickelt werden, sind Angaben zu genehmigten Arzneimitteln im EWR zu machen, die den gleichen Wirkstoff enthalten.

Einzelheiten zu allen regulatorischen Maßnahmen zur sicherheitsbedingten Einschränkung der Verwendung des Arzneimittels außerhalb des EWR sind anzugeben. Dazu gehören alle Produktrücknahmen, Einschränkungen der Indikation oder neue Kontraindikationen für das Arzneimittel.

2.2.7. A.7: *Beratung durch Behörden in Bezug auf die Entwicklung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe*

Dem Pädiatrieausschuss sind Entscheidungen, Stellungnahmen oder Beratungsinhalte (einschließlich wissenschaftlicher Beratung) von zuständigen Behörden, auch aus Drittstaaten, zur pädiatrischen Entwicklung des Arzneimittels vorzulegen. Dazu gehört jeder schriftliche Antrag auf pädiatrische Informationen einer Behörde. Kopien relevanter Dokumente sind in Punkt A.10 des Antrags beizufügen.

2.2.8. A.8: *Status als Arzneimittel für seltene Leiden im EWR*

Es muss deutlich werden, ob das Arzneimittel aufgrund einer Entscheidung der Europäischen Kommission den Arzneimitteln für seltene Leiden (*orphan drugs*) zugerechnet wird. In dem Fall ist die Nummer aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden anzugeben. Wenn das Arzneimittel als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen werden soll, ist dies anzugeben. Wenn der Antrag gestellt ist, ist die Nummer der EMEA für das Verfahren zur Erlangung des Status als Arzneimittel für seltene Leiden anzugeben.

2.2.9. A.9: *Geplanter Antrag auf Zulassung/Produktlinienerweiterung/Änderung*

Das für die Einreichung eines Antrags auf Zulassung oder Änderung vorgesehene Datum ist gegebenenfalls mit dem Hinweis zu versehen, ob der Antrag im Rahmen des zentralisierten Verfahrens oder über die gegenseitige Anerkennung/auf dezentralem Weg erfolgen soll. Für noch nicht zugelassene Arzneimittel, die unter Artikel 7 der Kinderarzneimittelverordnung fallen werden, ist das Datum des Abschlusses pharmakokinetischer Studien unter Erwachsenen anzugeben.

2.2.10. A.10: *Gegebenenfalls beizufügende Dokumentation*

Sofern die folgenden Dokumente verfügbar sind, sollten sie in diesem Punkt beigefügt werden:

- eine schriftliche Vertretungsvollmacht für diejenige Person, die im Namen des Antragstellers auftritt,
- eine Kopie jeder wissenschaftlichen Beratung des EMEA-Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP),
- eine Kopie jeder wissenschaftlichen Beratung der zuständigen Behörden eines EWR-Staates,
- eine Kopie jedes schriftlichen Antrags bei der United States Food and Drug Administration (FDA) und/oder jeder

Beratung/Stellungnahme/Entscheidung einer Behörde außerhalb des EWR zu pädiatrischen Informationen,

- eine Kopie jeder Entscheidung der Kommission zur Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden,
- eine Kopie jeder früheren Entscheidung der EMEA zu pädiatrischen Prüfkonzepthen und der negativen Stellungnahmen des Pädiatrieausschusses zu solchen Konzepthen,
- eine Kopie einer repräsentativen Zusammenfassung der zuletzt im EWR genehmigten Produktmerkmale.

2.2.11. A.11: *Liste übersetzter Begriffe für die EMEA-Entscheidung*

Wenn die Entscheidung der EMEA in einer anderen offiziellen EU-Sprache als Englisch beantragt wird, sind der Name des Wirkstoffs, die Erkrankung, die Darreichungsform und der Verabreichungsweg in dieser Sprache anzugeben.

2.3. **Teil B: Allgemeine Entwicklung des Arzneimittels mit Angaben zu den Erkrankungen**

Bei Arzneimitteln bzw. Anträgen, die unter Artikel 7 und 8 der Kinderarzneimittelverordnung fallen, ist in Teil B zu jeder Indikation und jeder Untergruppe der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe anzugeben, wie die Anforderungen in Artikel 7 und Artikel 8 eingehalten werden sollen. In diesem Teil sind auch genaue Angaben zu den Krankheiten/Erkrankungen in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe und den Ähnlichkeiten zwischen adulter und pädiatrischer Population sowie zwischen den pädiatrischen Untergruppen, zur Prävalenz, Inzidenz und Diagnose sowie zu Behandlungsmethoden und Behandlungsalternativen zu machen.

Wenn das Arzneimittel zur Verwendung bei Kindern entwickelt wird, sind möglicherweise einige der in Teil B verlangten Informationen nicht verfügbar. Darauf ist ausdrücklich hinzuweisen.

2.3.1. B.1: *Diskussion über Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen in Bezug auf die Krankheit/Erkrankung*

In dem Antrag ist zu jeder Krankheit/Erkrankung, für die es bereits eine genehmigte Indikation gibt, und zu jeder Krankheit/Erkrankung, die Gegenstand einer neuen Entwicklung ist (neue Arzneimittel oder neue Indikationen genehmigter Arzneimittel), anzugeben, ob sie in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe auftritt. Die Krankheiten/Erkrankungen sind zu beschreiben im Hinblick auf eine Diskussion über mögliche Unterschiede oder Ähnlichkeiten:

- zwischen adulter und pädiatrischer Bevölkerungsgruppe, und
- zwischen den pädiatrischen Untergruppen.

Dabei ist insbesondere auf die Schwere der Krankheit, die Ätiologie und die Epidemiologie, auf klinische Manifestationen und die Prognose sowie die Pathophysiologie in den pädiatrischen Untergruppen zu achten. Hierzu können veröffentlichte Unterlagen oder Bücher herangezogen werden.

Angaben sind zu machen zum Mindestalter, in dem die Krankheiten/Erkrankungen auftreten können, oder zu den betroffenen Altersgruppen sowie nach Möglichkeit zur Inzidenz und/oder Prävalenz in der Gemeinschaft, vor allem wenn eine produktspezifische Freistellung für bestimmte pädiatrische Untergruppen beantragt werden soll. Hierzu können veröffentlichte Unterlagen herangezogen werden.

Die pharmakologischen Eigenschaften und der Wirkmechanismus sind kurz zu beschreiben. Möglicherweise zu erwartende Unterschiede und Ähnlichkeiten im Hinblick auf das (bekannte oder erwartete) Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil des Produkts sind zu beschreiben. Wichtig ist dabei insbesondere der Vergleich:

- zwischen adulter und pädiatrischer Bevölkerungsgruppe, und
- zwischen den pädiatrischen Untergruppen.

2.3.2. B.2: Bisherige Diagnose-, Präventions- oder Behandlungsmethoden in pädiatrischen Bevölkerungsgruppen

Für jede Krankheit/Erkrankung, für die es bereits eine genehmigte Indikation gibt, und für jede Krankheit/Erkrankung, die Gegenstand einer neuen Entwicklung ist (neue Arzneimittel oder neue Indikationen genehmigter Arzneimittel), sind die in der Gemeinschaft verfügbaren Diagnose-, Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten unter Bezugnahme auf die wissenschaftliche und medizinische Literatur oder andere relevante Informationen anzugeben. Dazu gehören auch nicht genehmigte Behandlungsmethoden, sofern sie der Standardversorgung entsprechen und beispielsweise in international anerkannten Behandlungsrichtlinien aufgeführt sind. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind diese Angaben in Tabellenform vorzulegen.

In der Liste der verfügbaren Behandlungen mit zugelassenen Arzneimitteln sind, soweit entsprechende Informationen vorliegen, zum einen die von den nationalen Behörden in mindestens einem Mitgliedstaat genehmigten Behandlungsmethoden und zum anderen die im Rahmen des zentralisierten Verfahrens nach Maßgabe der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genehmigten Behandlungen anzuführen. Hierzu kann eine Übersichtstabelle vorgelegt werden. Damit der Pädiatrieausschuss sich einen Überblick über die vorhandenen Diagnose-, Präventions- oder Behandlungsmöglichkeiten für die Erkrankung verschaffen kann, sind nach Möglichkeit auch andere Diagnose-, Präventions- und Behandlungsmethoden für die betreffende Krankheit oder Erkrankung anzugeben (z. B. chirurgische Eingriffe oder radiologische Techniken sowie diätetische und physikalische Mittel, die in der Gemeinschaft eingesetzt werden). In diesem Zusammenhang sind für Medizinprodukte der Phantasie name und die genehmigte Verwendung anzugeben. Die Liste soll alle unter die Richtlinie 93/42/EWG fallenden Medizinprodukte enthalten, die nach den Bestimmungen dieser Richtlinie in Verkehr gebracht werden, sowie alle unter die Richtlinie 90/385/EWG fallenden aktiven implantierbaren Geräte, die in Verkehr gebracht oder in Übereinstimmung mit dieser Richtlinie in Betrieb genommen werden.

Wenn Diagnose-, Präventions- oder Behandlungsmethoden für die betreffende Erkrankung in das Therapiebedarfsinventar gemäß Artikel 43 der Kinderarzneimittelverordnung aufgenommen worden sind, ist darauf hinzuweisen.

2.3.3. B.3: Erheblicher therapeutischer Nutzen und/oder Deckung des Therapiebedarfs

Gemäß Artikel 6 Absatz 2⁽¹⁾, Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe c⁽²⁾ und Artikel 17 Absatz 1⁽³⁾ der Kinderarzneimittelverordnung bewertet der Pädiatrieausschuss, ob durch die Verwendung des Arzneimittels als nicht genehmigtes Produkt oder durch klinische Prüfungen bei Kindern mit einem therapeutischen Nutzen für Kinder zu rechnen ist und/oder ob dies einem Therapiebedarf bei Kindern entspricht. Diese Bewertung ist entscheidend dafür, ob ein pädiatrisches Prüfkonzept positiv beschieden oder eine Freistellung gewährt wird.

Damit der Pädiatrieausschuss seine Bewertung vornehmen kann, soll der Antrag einen Vergleich des Arzneimittels, für das der Antrag gestellt wird, mit den aktuellen Diagnose-, Präventions- oder Behandlungsmethoden für die Krankheiten/Erkrankungen enthalten, die Gegenstand der vorgesehenen Indikationen bei Kindern sind, auf die in Punkt B.2 verwiesen wird.

Bei der Bewertung des signifikanten therapeutischen Nutzens berücksichtigt der Pädiatrieausschuss die Art der zu behandelnden (zu diagnostizierenden oder vorzubeugenden) Erkrankung und die verfügbaren Daten zu dem betreffenden Arzneimittel.

Danach könnte der erhebliche therapeutische Nutzen in einem oder mehreren Aspekten begründet liegen:

- a) berechnete Erwartung hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit einer in Verkehr gebrachten oder neuen Medikation zur Behandlung einer pädiatrischen Erkrankung, wenn kein zugelassenes pädiatrisches Arzneimittel auf dem Markt ist;
- b) erwartete Verbesserung der Wirksamkeit in einer pädiatrischen Bevölkerungsgruppe im Vergleich zum aktuellen Behandlungs-, Diagnose- oder Präventionsstandard für die betreffende Erkrankung;
- c) erwartete Verbesserung der Sicherheit im Hinblick auf Nebenwirkungen oder potenzielle Medikationsfehler in einer pädiatrischen Bevölkerungsgruppe im Vergleich zum aktuellen Behandlungs-, Diagnose- oder Präventionsstandard für die betreffende Erkrankung;
- d) Verbesserung des Dosierschemas oder der Verabreichungsmethode (Anzahl der Dosen pro Tag, orale gegenüber intravenöser Verabreichung, kürzere Behandlungsdauer), was zu besserer Sicherheit, Wirksamkeit oder Compliance führt;
- e) Verfügbarkeit einer neuen klinisch relevanten altersgemäßen Formulierung;

⁽¹⁾ Artikel 6 Absatz 2 der Kinderarzneimittelverordnung: „Bei der Ausführung seiner Aufgaben wägt der Pädiatrieausschuss ab, ob von einer vorgeschlagenen Studie zu erwarten ist, dass sie von signifikantem therapeutischen Nutzen für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe ist und/oder einem Therapiebedarf dieser Gruppe entspricht.“

⁽²⁾ Gemäß Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe c ist ein Grund für eine Freistellung, dass „das fragliche Arzneimittel gegenüber bestehenden pädiatrischen Behandlungen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bietet.“

⁽³⁾ Gemäß Artikel 17 Absatz 1 gibt der Pädiatrieausschuss seine Stellungnahme dazu ab, „ob der zu erwartende therapeutische Nutzen die vorgeschlagenen Studien rechtfertigt.“

- f) Verfügbarkeit von klinisch relevanten und neuen therapeutischen Kenntnissen über die Anwendung des Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe, was zu besserer Wirksamkeit oder Sicherheit des Arzneimittels in dieser Bevölkerungsgruppe führt;
- g) anderer Wirkmechanismus mit potenziellen Vorteilen für die pädiatrische/n Bevölkerungsgruppe/n im Hinblick auf bessere Wirksamkeit oder Sicherheit;
- h) wegen fehlender zufriedenstellender Behandlungsmöglichkeiten werden alternative Methoden mit einem besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis benötigt;
- i) erwartete Verbesserung der Lebensqualität des Kindes.

Da möglicherweise keine oder in einem sehr frühen Stadium der Entwicklung noch sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung des Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe vorliegen, kann der erhebliche therapeutische Nutzen auch auf gut begründete, plausible Annahmen gestützt werden. Damit der Pädiatrieausschuss seine Bewertung vornehmen kann, sind diese Annahmen auf der Grundlage fundierter Argumente und relevanter Literatur zu untersuchen. Wenn ein erheblicher therapeutischer Nutzen in dem frühen Stadium der Entwicklung nicht begründet werden kann, zieht der Pädiatrieausschuss gegebenenfalls eine Freistellung oder eine Zurückstellung in Erwägung.

Wenn der therapeutische Nutzen in das Therapiebedarfsinventar des Pädiatrieausschusses gemäß Artikel 43 der Kinderarzneimittelverordnung aufgenommen worden ist, ist im Antrag darauf hinzuweisen ⁽¹⁾. Wenn der Antragsteller davon ausgeht, dass die vorgeschlagene pädiatrische Entwicklung einen therapeutischen Nutzen erfüllt und dieser noch nicht im Therapiebedarfsinventar des Pädiatrieausschusses enthalten ist, muss er ausreichende Informationen vorlegen, um seine Annahme zu erläutern.

2.4. Teil C: Antrag auf arzneimittelspezifische Freistellung

Eine Freistellung kann für eine oder mehrere spezifizierte Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe oder eine oder mehrere spezifizierte therapeutische Indikationen oder eine Kombination aus beiden erteilt werden (Artikel 11 Absatz 2 der Kinderarzneimittelverordnung). Im Antrag auf eine produktspezifische Freistellung ist deren Geltungsbereich in Bezug auf die pädiatrische Untergruppe und die Indikation genau anzugeben.

Da Freistellungen nachträglich verwendet werden können, um die Anforderungen des Artikels 8 Unterabsatz 2 der Kinderarzneimittelverordnung zu erfüllen, sind Verabreichungsweg und Darreichungsform zu spezifizieren.

2.4.1. C.1: Gruppenfreistellung

Wenn für die therapeutische Indikation und die Untergruppe der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe bereits eine Gruppenfreistellung gilt, ist möglicherweise keine produktspezifische Freistellung erforderlich, um den Anforderungen der Artikel 7 und 8

zu genügen ⁽²⁾. Wenn die Anforderungen der Artikel 7 und 8 schon teilweise durch eine Gruppenfreistellung abgedeckt sind, aber eine produktspezifische Freistellung erforderlich ist, um die Anforderungen zu erfüllen, sind die Gruppenfreistellungen anzugeben, wenn der Geltungsbereich der produktspezifischen Freistellung spezifiziert wird.

Unternehmen sollten den Pädiatrieausschuss darüber informieren, wenn neue Informationen vorliegen, die die Überprüfung einer Gruppenfreistellung oder einer produktspezifischen Freistellung gemäß Artikel 14 Absatz 2 der Kinderarzneimittelverordnung nahelegen.

2.4.2. C.2: Gründe für eine produktspezifische Freistellung

Die Gründe für eine Freistellung sind in Artikel 11 der Kinderarzneimittelverordnung definiert.

2.4.2.1. C.2.1: Das spezifische Arzneimittel oder die Arzneimittelgruppe ist in Teilen oder in der Gesamtheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe wahrscheinlich unwirksam oder bedenklich

Gemäß Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe a der Kinderarzneimittelverordnung ist ein Grund für die Freistellung, dass „das spezifische Arzneimittel oder die Arzneimittelgruppe in Teilen oder in der Gesamtheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe wahrscheinlich unwirksam oder bedenklich ist“. Auf dieser Grundlage kann der Antrag auf Freistellung mit der nachweislichen Wirkungslosigkeit in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe begründet werden. Im Antrag sind für die verschiedenen pädiatrischen Untergruppen die Schwere der Erkrankung/Krankheit und die Verfügbarkeit anderer in Teil B genannter Methoden zu berücksichtigen. Jeder verfügbare Nachweis ist anzugeben (mit Verweis auf die Angaben in Teil B), und gegebenenfalls ist die Wirkungslosigkeit in Teilen oder der Gesamtheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu beschreiben. Zur Begründung werden in nichtklinischen Modellen, Studien und Prüfungen beobachtete Wirkungen angeführt, soweit sie verfügbar sind.

Wenn eine Freistellung damit begründet wird, dass das Produkt unsicher ist, sieht die Begründung abhängig von den Erfahrungen mit dem Produkt möglicherweise anders aus, da die vollständige Beschreibung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels normalerweise erst erscheint, wenn das Produkt bereits auf dem Markt ist. Zu diesen Gründen für eine Freistellung gehören auch die pharmakologischen Eigenschaften des Produkts oder der Produktgruppe, Ergebnisse nichtklinischer Studien, klinischer Prüfungen oder Daten, die nach dem Inverkehrbringen gesammelt wurden. Der Antragsteller gibt an, ob ein bestimmter Sicherheitsaspekt bekannt ist oder vermutet wird.

In einem frühen Entwicklungsstadium wird das Fehlen verfügbarer Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe als einzige Begründung für eine Freistellung nicht akzeptiert.

⁽¹⁾ Nach Artikel 43 der Kinderarzneimittelverordnung wird die Agentur das Inventar spätestens bis zum 26. Januar 2010 veröffentlichen.

⁽²⁾ Gruppenfreistellungen werden gemäß Artikel 12 und Artikel 25 Absatz 7 der Kinderarzneimittelverordnung auf der Website der EMEA veröffentlicht.

2.4.2.2. C.2.2: Die Krankheit/Erkrankung, für die das betreffende Arzneimittel oder die Arzneimittelgruppe vorgesehen ist, tritt lediglich bei Erwachsenen auf

Nach Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe b der Kinderarzneimittelverordnung ist ein Grund für die Freistellung, dass „die Krankheit oder der Zustand, für den das betreffende Arzneimittel oder die Arzneimittelgruppe vorgesehen ist, lediglich bei Erwachsenen auftritt“. Hier können genaue Angaben zur Inzidenz oder Prävalenz der Krankheit in verschiedenen Bevölkerungsgruppen zur Begründung herangezogen werden. Wenn eine Freistellung für die Gesamtheit der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe gilt, soll die Begründung insbesondere auf das Mindestalter des Ausbruchs der Erkrankung/Krankheit abzielen. Wenn eine Freistellung für bestimmte Untergruppen gilt, soll die Begründung insbesondere auf die Inzidenz oder Prävalenz in den pädiatrischen Untergruppen in Teil B abzielen.

2.4.2.3. C.2.3: Das fragliche Arzneimittel bietet gegenüber bestehenden pädiatrischen Behandlungen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen

Gemäß Artikel 11 Absatz 1 Buchstabe c der Kinderarzneimittelverordnung ist ein Grund für die Freistellung, dass „das fragliche Arzneimittel gegenüber bestehenden pädiatrischen Behandlungen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bietet“. In dem Fall kann der Antrag auf Freistellung damit begründet werden, dass es keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gibt.

Wenn eine Freistellung beantragt wird, weil es keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gibt, vor allem wenn noch keine Daten aus klinischen Prüfungen verfügbar sind, kann der Freistellungsantrag mit einer eingehenden Diskussion über die vorhandenen Behandlungsmethoden und mit Extrapolationen aus nichtklinischen oder klinischen Daten für Erwachsene begründet werden, soweit sie zur Verfügung stehen.

2.5. Teil D: Pädiatrisches Prüfkonzept

2.5.1. D.1: Für die Pädiatrische Entwicklung vorgeschlagene Gesamtstrategie

Während es in Teil B um die Gesamtentwicklung des Arzneimittels einschließlich der Entwicklung in Bezug auf die erwachsene Bevölkerungsgruppe und um Angaben zu den Erkrankungen geht, steht in Teil D die Entwicklung des Arzneimittels für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe im Mittelpunkt.

2.5.1.1. D.1.1: Indikation für das pädiatrische Prüfkonzept

Anzugeben sind die vorgeschlagenen Indikationen in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe für ein pädiatrisches Prüfkonzept, das für einige oder für alle Untergruppen gilt. In diesem Teil ist zu spezifizieren, ob das Arzneimittel zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung der betreffenden Krankheiten/Erkrankungen vorgesehen ist.

2.5.1.2. D.1.2: Ausgewählte Altersgruppe(n)

Das pädiatrische Prüfkonzept soll alle Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe abdecken, für die keine Freistellung gilt. Die Auswahl der zu untersuchenden Altersklassen ist zu begründen. Welche Gruppen ausgewählt werden, kann je nach Pharmakologie des Produkts, Manifestation der Erkrankung in verschiedenen Altersgruppen und anderen Faktoren variieren. Sofern keine andere Begründung angeführt wird, sollte sich der Antrag auf die Altersklassifikation der Leitlinie E 11 der ICH/CHMP stützen. Hierbei handelt es sich um große Altersklassen, die verschiedene Reifestadien umfassen können. Zusätzlich zur Altersklassifizierung kann die pädiatrische Bevölkerungsgruppe auch nach anderen Variablen wie Schwangerschaftsalter, Pubertätsstadium/-stadien oder Nierenfunktion unterteilt werden.

2.5.1.3. D.1.3: Angaben zur Qualität von nichtklinischen und klinischen Daten

Im Antrag sollen die Entwicklung des Arzneimittels einschließlich der für den pädiatrischen Bereich maßgeblichen pharmazeutischen Entwicklung sowie — soweit verfügbar — die Ergebnisse aufgezeigt werden. Geplante Studien bei Erwachsenen sind ebenfalls zu skizzieren. Sie können als Zusammenfassung in Form einer „Prüfarztbroschüre“ vorgelegt werden. Die vollständigen Studienberichte über nichtklinische und klinische Studien müssen nicht vorgelegt werden, sollten aber auf Anfrage zur Verfügung stehen. Der Antrag soll alle vorhandenen wissenschaftlichen Leitlinien/Beratungen berücksichtigen und jede Abweichung im Rahmen der Entwicklung begründen.

Außerdem soll ein Überblick über alle Informationen zum Produkt in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe gegeben und auf wissenschaftliche und medizinische Literatur oder andere relevante Informationen wie Berichte über Off-Label-Use oder unerlaubte Verwendung oder über versehentliche Expositionen sowie bekannte Gruppeneffekte Bezug genommen werden.

2.5.2. D.2: Strategie in Bezug auf Qualitätsaspekte

In diesem Punkt geht es um die chemischen, pharmazeutischen, biologischen und biopharmazeutischen Aspekte im Zusammenhang mit der Verabreichung des Produkts in den relevanten pädiatrischen Untergruppen. In der Diskussion wird die pharmazeutische Entwicklung des Produkts berücksichtigt. Über die normalen Anforderungen an die pharmazeutische Entwicklung hinaus sind kritische Aspekte zu berücksichtigen wie:

- die Notwendigkeit spezifischer Formulierungen oder Dosierungsformen für die jeweilige(n) Altersgruppe(n) und eine Diskussion über den Nutzen der gewählten Formulierung oder Dosierungsform,
- die qualitative und quantitative Zusammensetzung, sobald sie verfügbar ist,
- Verfügbarkeit/Zeitraum für die Entwicklung einer altersgemäßen Dosierungsform,
- potenzielle Aspekte der Formulierung (z. B. Eignung von Trägersubstanzen für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe),
- Verabreichung des Arzneimittels in pädiatrischen Untergruppen (z. B. Einsatz spezifischer Hilfsmittel zur Verabreichung, Eignung zum Untermischen unter Lebensmittel, voraussichtliche Verschlusssysteme für die Verpackung usw.),

- die Akzeptanz der Formulierung (einschließlich Schmackhaftigkeit), d. h. ihre „Zweckdienlichkeit“ unter physikalisch-chemischen, biologischen und physiologischen Gesichtspunkten. Wenn keine Formulierung entwickelt werden kann, die für die pädiatrische Verwendung im industriellen Maßstab relevant und akzeptabel ist, muss im Antrag angegeben werden, wie die magistrale Zubereitung einer individuellen gebrauchsfertigen Formulierung zur pädiatrischen Verwendung erleichtert werden soll.

Die Ergänzung einer pädiatrischen Indikation kann dazu führen, dass eine neue Darreichungsform oder neue Stärke (z. B. eine Lösung statt einer Tablette oder eine Tablette mit neuer Dosisstärke) benötigt wird, weil die vorhandene Darreichungsform oder Dosisstärke zur Verwendung in der gesamten oder einem Teil der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe ungeeignet ist. Deshalb ist die Eignung vorhandener Darreichungsformen/Dosisstärken immer im pädiatrischen Prüfkonzept zu diskutieren. Dabei ist auf alle ethnischen oder kulturellen Unterschiede im Verabreichungsweg und den akzeptablen Dosierungsformen und Trägerstoffen einzugehen.

2.5.3. D.3: Strategie in Bezug auf nichtklinische Aspekte

In diesem Punkt geht es um die Strategie für die nichtklinische Entwicklung, die zusätzlich zur klassischen nichtklinischen Entwicklung oder zu bereits vorhandenen Daten benötigt wird. Wenn Daten zur Sicherheit beim Menschen und frühere Tierstudien für unzureichend gehalten werden, um das vermutliche Sicherheitsprofil in der betreffenden pädiatrischen Altersgruppe abzusichern, kommen Studien mit Jungtieren auf individueller Basis in Betracht. Die folgenden Elemente sind unter Beachtung wissenschaftlicher Leitlinien zu berücksichtigen:

- Pharmakologie:
 - die Notwendigkeit eines Konzeptnachweises für die Verwendung in pädiatrischen Bevölkerungsgruppen, z. B. anhand von nichtklinischen In-vitro- und/oder In-vivo-Modellen,
 - die Notwendigkeit pharmakodynamischer Studien (z. B. zur Ermittlung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für einen pharmakodynamischen Endpunkt, wenn es ein zuverlässiges Tiermodell gibt, um die Auswahl der relevantesten Arten für potenzielle Studien mit Jungtieren zu begründen),
 - die Notwendigkeit einer Sicherheitspharmakologie (Studien mit nichtklinischen In-vitro- und/oder In-vivo-Modellen zur Untersuchung spezifischer Funktionen des physiologischen Systems),
- Pharmakokinetik:
 - die Notwendigkeit spezifischer Studien, um die Auswahl der relevantesten Arten für potenzielle Studien mit Jungtieren zu begründen,
- Toxikologie:
 - die Notwendigkeit spezifischer Toxizitätsstudien einschließlich Toxikokinetik bei Jungtieren,
 - die Notwendigkeit von Toxizitätsstudien zur Untersuchung spezifischer Endpunkte, z. B. Neurotoxizität,

Immunotoxizität oder Nephrotoxizität in einer bestimmten Entwicklungsphase,

- die Notwendigkeit zusätzlicher Studien über lokale Toleranz, z. B. für Dosierungsformen bei topischer Anwendung.

2.5.4. D.4: Strategie in Bezug auf klinische Aspekte

Hier soll die Strategie für die klinische pädiatrische Entwicklung in Bezug auf die Standardentwicklung diskutiert und begründet werden (auch bei Erwachsenen und in Bezug auf vorhandene Daten).

In diesem Punkt soll der gesamte klinische Ansatz zur Unterstützung der Produktentwicklung in den Indikationen und Altersgruppen des pädiatrischen Prüfkonzepts vorgestellt werden. Dazu gehören auch kritische Aspekte des Studiendesigns sowie Stärken und Grenzen der vorgeschlagenen klinischen Entwicklung. Beschrieben werden soll die Eignung von Endpunkten je nach Alter (das tatsächliche Design jeder Studie wird in Punkt D.5 beschrieben). Einzelheiten der zu verwendenden Formulierung sind anzugeben, und es sind Konzepte zur Überbrückung zwischen den verschiedenen Formulierungen zu nennen.

Der Antragsteller soll in seiner Strategie die mögliche Extrapolation von adulten auf pädiatrische Patienten sowie von älteren auf jüngere Altersgruppen erörtern. Das Verhältnis (im Hinblick auf gemeinsame Studien, Daten und Fristen) zwischen der Entwicklung in adulten und in pädiatrischen Populationen ist zu erläutern.

Dosierung, Formulierung(en) und Verabreichungsweg(e) sind im Antrag zu begründen. Aus der Diskussion soll hervorgehen, welche Daten benötigt werden, um die Studien durchzuführen, um während der Studien eine Überbrückung im Gesamtentwicklungsplan zu ermöglichen.

Die Repräsentativität der Versuchssubjekte für die Population, in der das Produkt angewandt werden soll, ist im Antrag zu begründen. Prüfungen sind in der am wenigsten verletzlichen Gruppe durchzuführen (d. h. bei Erwachsenen statt bei Kindern, bei älteren statt bei jüngeren Kindern). Wenn die Ergebnisse nicht auf jüngere Gruppen extrapoliert werden können, ist dies zu begründen.

Die folgenden Aspekte sind zu berücksichtigen, soweit sie relevant sind:

- Studien zur Pharmakodynamik:
 - pharmakodynamische Unterschiede zwischen adulten und pädiatrischer Population (z. B. Einfluss der Reifung von Rezeptoren und/oder Systemen),
 - Extrapolation von verschiedenen Populationen (von adulten und/oder älteren pädiatrischen Altersgruppen), gegebenenfalls mit pharmakodynamischen Modellen,
 - die Notwendigkeit spezifischer Studien in bestimmten Altersgruppen,
 - Diskussion über Biomarker für Pharmakokinetik/Pharmakodynamik,
 - Anwendung des pharmakodynamischen Ansatzes, insbesondere bei nicht messbarer Pharmakokinetik,

- Studien zur Pharmakokinetik:
 - die Möglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit von adulten oder älteren Altersgruppen auf der Basis von Pharmakokinetik zu extrapolieren,
 - die Möglichkeit der Verwendung spärlicher pharmakokinetischer Stichproben,
 - die Anwendung von Studien zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik zur Überbrückung von Wirksamkeit und Sicherheit in adulten oder älteren Altersgruppen,
 - die Möglichkeit, die Pharmakokinetik in bestimmten Altersgruppen mit Informationen zu unterstützen oder die Pharmakokinetik anderer Populationen zu extrapolieren,
 - Diskussion über Altersgruppen, für die ausführlichere Studien benötigt werden, z. B. wegen der erwarteten hohen kinetischen Variabilität,
 - Verwendung der Pharmakokinetik von Bevölkerungsgruppen,
 - die Möglichkeit, Interaktionen, Organfunktionsstörungen und Wirkungen der Pharmakogenetik zu extrapolieren, und die Notwendigkeit spezifischer Studien,
- Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit:
 - Diskussion über die Notwendigkeit spezifischer Studien zur Dosisermittlung,
 - Diskussion über relevante Fragen zu vorgeschlagenen Studien wie die Verwendung von Placebos oder aktiver Kontrolle, Alterseignung von Endpunkten, Verwendung von Surrogatmarkern, Alternativen für Studiendesign und -analyse, möglicher Bedarf an kurz- und langfristiger Sicherheit und potenzielle Risiken verschiedener Altersgruppen,
 - wenn es einen gebilligten EU-Risikomanagementplan für ein Produkt gibt, das bereits zur Verwendung in der adulten Population zugelassen ist, sind für die pädiatrische Population geeignete Risikominimierungen bei der Entwicklung des pädiatrischen Prüfkonzepts zu berücksichtigen. Wenn der EU-Risikomanagementplan Pharmakovigilanzstudien vorsieht, in die auch die pädiatrische Population einbezogen wird, ist im pädiatrischen Prüfkonzept darauf zu verweisen.

Die Notwendigkeit langfristiger Sicherheitsstudien in der pädiatrischen Population soll im pädiatrischen Prüfkonzept auf jeden Fall erörtert werden. Wenn solche Studien für notwendig gehalten werden, sind die Details auch im EU-Risikomanagementplan oder seiner aktualisierten Fassung anzugeben, die zum Zeitpunkt des Zulassungsantrags vorgelegt wird; grundsätzlich sind sie aber nicht Bestandteil des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts.

Schließlich sind auch die vorgeschlagenen Maßnahmen zum Schutz der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe während der Entwicklung zu erörtern (etwa die Anwendung weniger invasiver Methoden, die Verwendung eines Daten- und Sicherheitskontrollboards für bestimmte Studien und Aspekte der Machbarkeit der vorgeschlagenen Studien (z. B. Rekrutierung oder Menge der Blutentnahme gemessen am Blutvolumen)).

2.5.5. D.5: Maßnahmen zur Entwicklung in der Pädiatrischen Bevölkerungsgruppe

Dieser Punkt in Verbindung mit Punkt D.5.1 und Teil E ist überaus wichtig für die Erarbeitung der Stellungnahme des Pädiatrieausschusses und anschließend der Entscheidung der EMEA zum pädiatrischen Prüfkonzept.

2.5.5.1. D.5.1: Übersichtstabelle mit allen geplanten und/oder laufenden nichtklinischen und klinischen Studien

Die vorgeschlagenen Fristen für die Maßnahmen in einem pädiatrischen Prüfkonzept können nur Schätzungen sein, insbesondere bei Arzneimitteln in einem frühen Entwicklungsstadium, aber dieser Punkt ist überaus wichtig für die Erarbeitung der Stellungnahme des Pädiatrieausschusses und anschließend für die Entscheidung der EMEA zum pädiatrischen Prüfkonzept.

In einer Übersichtstabelle werden alle geplanten und/oder laufenden Maßnahmen in der pädiatrischen Population aufgeführt.

In der Tabelle sind die Fristen für die Maßnahmen im pädiatrischen Prüfkonzept anzugeben. Besonderes Gewicht ist auf die Fristen für die Maßnahmen im pädiatrischen Prüfkonzept im Vergleich zur Entwicklung bei Erwachsenen zu legen, die sich z. B. aus der Leitlinie E11 der ICH/CHMP ergeben. Der voraussichtliche Termin für die Zulassungsanträge gemäß Artikel 7, Artikel 8 und Artikel 30 der Kinderarzneimittelverordnung ist anzugeben. Die Fristen für die Maßnahmen im pädiatrischen Prüfkonzept sollen sich auf diese Anträge beziehen. Im Antrag sind Fristen für Beginn und Abschluss jeder Maßnahme mit genauen Daten anzugeben. In dem im Antrag enthaltenen Vorschlag ist ein vernünftiger Zeitpuffer für unvorhersehbare Ereignisse vorzusehen, durch die sich der Abschluss, die Analyse und der Bericht über die Studien verzögern könnte.

2.5.5.2. D.5.2: Skizzierung aller geplanten und/oder laufenden Studien und Schritte in der pharmazeutischen Entwicklung

Die Studien, die hier skizziert werden sollen, hängen stark von der in Punkt D.2 vorgeschlagenen Strategie ab. Deshalb ist die folgende Beispielliste nicht erschöpfend.

Wenn das pädiatrische Arzneimittel aus einem für Erwachsene zugelassenen Mittel hervorgeht und lediglich einen geringeren Wirkstoffgehalt hat oder in geringerer Menge verabreicht wird, reicht möglicherweise ein Minimum an pharmazeutischen Entwicklungsstudien im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzepts aus. Wenn die Strategie eine neue Darreichungsform vorsieht (z. B. neue Dosierungsform, neuer Verabreichungsweg), sind möglicherweise umfassendere pharmazeutische Entwicklungsstudien erforderlich. Auf jeden Fall wäre in der Phase der Zulassungsbeantragung die gesamte Bandbreite pharmazeutischer Entwicklungsstudien notwendig, um die Einheitlichkeit von Prozess und Arzneimittel und die Stabilität zu bestätigen. Hierfür liegen Leitlinien der Agentur vor, die konsultiert werden sollten, um zu entscheiden, welche Studien im Rahmen der in Punkt D.2 vorgeschlagenen Strategie relevant sein können.

In Studien von besonderer Relevanz für die Entwicklung pädiatrischer Arzneimittel kann es um folgende Aspekte gehen:

- Vergleichbarkeit und Stabilität in Verbindung mit üblichen Lebensmitteln und Getränken, vor allem, wenn die Verabreichung der Dosierung durch Aufnahme von Lebensmitteln erleichtert werden soll,
- Vergleichbarkeit mit Verabreichungssystemen, z. B. medizinischen Geräten,
- Geschmacksmaskierung oder Schmackhaftigkeit.

2.5.5.3. D.5.3: Synopse/Skizzierung aller geplanten und/oder laufenden nichtklinischen Studien

Informationen zur adäquaten Beschreibung der Studie sind detailliert anzugeben, z. B.:

- Art der Studie,
- Ziel(e),
- Versuchssystem/Versuchsarten,
- Verabreichungsmethode,
- Dauer der Dosierung.

2.5.5.4. D.5.4: Synopse/Skizzierung des Protokolls aller geplanten und/oder laufenden klinischen Studien oder Prüfungen

Folgende Angaben sind zu machen, soweit sie für die Studie relevant sind und der Produktentwicklungsphase entsprechen:

- Art der Studie,
- Studiendesign,
- Art der Kontrolle (Placebo oder aktive Kontrolle mit zu verwendender Dosis) und Begründung,
- Lokalisierung (Regionen),
- Testprodukte, Dosierungsform, Verabreichungsweg,
- Studienziel(e),
- Anzahl der Versuchssubjekte (M/F), Alter, Anzahl pro ICH-Altersgruppe oder sonstiger relevanter Altersgruppe,
- Dauer der Behandlung einschließlich Dauer der Beobachtung nach der Behandlung,
- wichtigste Ein-/Ausschlusskriterien,
- Parameter oder Endpunkte (primär, sekundär),
- Stichprobengröße (Detailgenauigkeit nach Bedarf),
- Wirkungsberechnung: erwartete Wirkungsgröße beschreiben,
- Optionen für Rekrutierung, Zwischenanalysen und Abbruchregeln,
- statistische Methoden (zum Vergleich zwischen Gruppen im Hinblick auf das Primärergebnis und gegebenenfalls zusätzliche Analysen).

2.6. Teil E: Antrag auf Zurückstellung

Gemäß Artikel 20 Absatz 1 der Kinderarzneimittelverordnung kann mit der Vorlage des pädiatrischen Prüfkonzepts ein Antrag auf Zurückstellung der Einleitung oder des Abschlusses einiger oder aller im Konzept vorgesehenen Maßnahmen gestellt werden.

Mit Bezug auf die in Punkt D.5.1 angegebenen Fristen ist in jedem Antrag auf Zurückstellung der Einleitung oder des Abschlusses von Maßnahmen darauf hinzuweisen, für welche Indikation, welchen Verabreichungsweg und welche Darreichungsform die Zurückstellung gelten soll. In einem Antrag auf Zurückstellung ist anzugeben, für welche Altersgruppe sie gelten soll. Die Fristen sind mit Monat und Jahr anzugeben. Sie können auch in Bezug auf die Entwicklung bei Erwachsenen angegeben werden.

Der Antrag auf Zurückstellung ist wissenschaftlich und technisch oder mit Aspekten der öffentlichen Gesundheit zu begründen. In der Kinderarzneimittelverordnung ist vorgesehen, dass eine Zurückstellung gewährt wird:

- wenn Studien an Erwachsenen vor Einleitung der Studien in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe angezeigt sind,
- wenn Studien in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe länger dauern als Studien an Erwachsenen.

Weitere wissenschaftliche und technische Begründungen für eine Zurückstellung können hinzukommen, wenn zusätzliche nicht-klinische Daten für notwendig gehalten werden oder erhebliche Qualitätsprobleme die Entwicklung der relevanten Formulierung (en) verhindern.

2.7. Teil F: Anhänge

Die Anhänge sollen folgende Dokumente umfassen, sofern sie verfügbar sind:

- Referenzen (d. h. veröffentlichte Literatur),
- Prüfarztbroschüre,
- den jüngsten gebilligten EU-Risikomanagementplan für ein bereits zugelassenes Produkt.

2.8. Änderung eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts

Pädiatrische Prüfkonzepte sollten frühzeitig während einer Produktentwicklung vorgelegt werden und rechtzeitig, damit gegebenenfalls Studien in der pädiatrischen Population durchgeführt werden können, bevor der Zulassungsantrag eingereicht wird. Die frühzeitige Vorlage eines pädiatrischen Prüfkonzepts gewährleistet einen frühen Dialog zwischen Antragsteller und Pädiatrieausschuss. Da die Entwicklung von Arzneimitteln ein dynamischer Prozess ist, der vom Ergebnis laufender Studien abhängt, sieht Artikel 22 der Kinderarzneimittelverordnung vor, dass ein gebilligtes Konzept gegebenenfalls geändert werden kann⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Artikel 22 der Kinderarzneimittelverordnung: „Hat der Antragsteller nach der Entscheidung zur Billigung des pädiatrischen Prüfkonzepts Probleme mit der Umsetzung, die das Konzept undurchführbar oder nicht mehr geeignet machen, so kann der Antragsteller dem Pädiatrieausschuss unter Angabe ausführlicher Gründe Änderungen (vorlagen oder eine Zurückstellung oder eine Freistellung beantragen (...).“

Ein Antrag auf Änderung des pädiatrischen Prüfkonzepts oder auf Zurückstellung oder Freistellung ist vor allem dann wichtig, wenn die neuen Informationen Auswirkungen auf die Art oder den Zeitrahmen einer der Kernmaßnahmen haben, auf die in der Entscheidung der EMEA zum pädiatrischen Prüfkonzept besonders hingewiesen wird.

Wenn eine Änderung des pädiatrischen Prüfkonzepts beantragt wird, wird der Antrag genau so strukturiert wie der Antrag auf Billigung des ursprünglichen pädiatrischen Prüfkonzepts; nur die entsprechenden Abschnitte für die Änderung sind auszufüllen. Der Antrag soll auf die vorangegangene Entscheidung zu dem pädiatrischen Prüfkonzept Bezug nehmen.

3. ABSCHNITT 2: ÜBERPRÜFUNG AUF ÜBEREINSTIMMUNG

Die Anforderungen der Artikel 7 und 8 der Kinderarzneimittelverordnung sowie Anträge auf Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (gemäß Artikel 30 Kinderarzneimittelverordnung) werden von den zuständigen Behörden auf Übereinstimmung überprüft. Diese Überprüfungen sind in Artikel 23 und Artikel 24 der Kinderarzneimittelverordnung vorgesehen. Artikel 23 regelt den Zeitpunkt der Überprüfung sowie die Möglichkeit einer Stellungnahme des Pädiatriausschusses zur Übereinstimmung und sieht vor, wer diese Stellungnahme wann beantragen kann. Gemäß Artikel 23 Absatz 3 Unterabsatz 2 berücksichtigen die Mitgliedstaaten eine derartige Stellungnahme des Pädiatriausschusses. Artikel 23 der Kinderarzneimittelverordnung sieht keine erneute Überprüfung der Übereinstimmung durch den Pädiatriausschuss vor.

Standardmäßig wird die Übereinstimmung von den zuständigen Behörden in zwei Schritten geprüft:

- im ersten Schritt wird gemäß Artikel 23 die Übereinstimmung von Anträgen gemäß Artikel 7, Artikel 8 und Artikel 30 der Kinderarzneimittelverordnung geprüft. Die Nichtübereinstimmung bewirkt, dass der Antrag nicht validiert wird,
- im zweiten Schritt führt nach Artikel 24 der Kinderarzneimittelverordnung das Feststellen einer Nichtübereinstimmung während der wissenschaftlichen Bewertung eines gültigen Antrags dazu, dass die Feststellung der Übereinstimmung gemäß Artikel 28 Absatz 3 nicht in die Zulassung aufgenommen wird. Das Produkt kommt nicht für Bonusse und Anreize gemäß Artikel 36, 37 und 38 der Kinderarzneimittelverordnung in Betracht.

In den beiden genannten Schritten der Übereinstimmungskontrolle wird überprüft,

- ob die gemäß Artikel 7 Absatz 1 der Kinderarzneimittelverordnung vorgelegten Dokumente alle Untergruppen der pädiatrischen Population umfassen,
- ob bei Anträgen gemäß Artikel 8 der Kinderarzneimittelverordnung die nach Artikel 7 Absatz 1 vorgelegten Dokumente die bestehenden und neuen Indikationen, Darreichungsformen und Verabreichungswege abdecken,
- ob bei Arzneimitteln mit einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept alle in diesem Konzept vorgesehenen Maßnahmen (Studien, Prüfungen, Fristen) zur Bewertung der Quali-

tät, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in allen Untergruppen der betreffenden pädiatrischen Population einschließlich aller Maßnahmen zur Anpassung der Formulierung des Arzneimittels, um es für verschiedene Untergruppen der pädiatrischen Population akzeptabler, einfacher, sicherer oder wirksamer zu machen, gemäß der Entscheidung zum pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt worden sind.

Wenn die pädiatrische Entwicklung z. B. aus Sicherheitsgründen abgebrochen werden muss, sollte eine Änderung des pädiatrischen Prüfkonzepts oder eine Freistellung beantragt werden. Alle Änderungen des pädiatrischen Prüfkonzepts sollten vor Einreichung des Zulassungsantrags erfolgt sein.

Wenn zum Zeitpunkt der Bewertung der aus einem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept hervorgegangenen Daten nachgewiesen wird, dass die Studien nicht in Übereinstimmung mit dem Prüfkonzept durchgeführt worden sind, wird die Entscheidung zur Übereinstimmung nicht bestätigt, und die Feststellung der Übereinstimmung gemäß Artikel 28 Absatz 3 wird nicht in die Zulassung aufgenommen.

Die Übereinstimmung kann nur beurteilt werden, wenn umfassende Studienberichte vorgelegt werden. Um den zuständigen Behörden und gegebenenfalls dem Pädiatriausschuss bei seiner Stellungnahme zur Übereinstimmung die Arbeit zu erleichtern, sollte zusammen mit dem Antrag ein Bericht über die Übereinstimmung vorgelegt werden. Wenn der Antragsteller die Stellungnahme des Pädiatriausschusses für eine Zulassung oder eine Änderung gemäß Artikel 23 Absatz 2 Buchstabe a einholen will, wird vor Antragstellung eine Kopie dieser Stellungnahme dem Antrag beigefügt, wie es in Artikel 23 Absatz 2 letzter Unterabsatz vorgesehen ist.

Für Arzneimittel, die unter Artikel 7 oder Artikel 8 fallen, ist im Bericht über die Übereinstimmung in Form einer Tabelle darauf hinzuweisen, wie jede Untergruppe der pädiatrischen Population, und für Anträge gemäß Artikel 8, wie jede der vorhandenen und neuen Indikationen, Darreichungsformen und Verabreichungswege durch die in Artikel 7 Absatz 1 der Kinderarzneimittelverordnung genannten Dokumente abgedeckt sind. Beizufügen ist eine separate Tabelle mit der Entscheidung zum pädiatrischen Prüfkonzept, der Zulassung oder dem Antrag auf Änderung und der Position des Antragstellers zur Übereinstimmung mit den Kernelementen sowie bei Einreichung mit dem Zulassungsantrag für jedes Kernelement des pädiatrischen Prüfkonzepts ein Verweis auf die betreffende Stelle im relevanten Modul des Zulassungsantrags. Bei Änderungen des pädiatrischen Prüfkonzepts basiert die Tabelle auf der jüngsten Entscheidung der Agentur.

Folgendes ist zu beachten:

- die maßgebliche zuständige Behörde oder die Agentur nimmt eine detaillierte Prüfung jedes Kernelements der Entscheidung der EMEA zum pädiatrischen Prüfkonzept gegenüber der ursprünglich eingereichten Fassung vor,
- da die Entscheidung zum pädiatrischen Prüfkonzept das Minimum an kritischen Elementen für jede der Maßnahmen enthalten wird, muss die Zulassung oder der Antrag auf Änderung mit jedem Punkt übereinstimmen,

- wenn die Entscheidung der EMEA zum pädiatrischen Prüfkonzept Maßnahmen enthält, in denen Formulierungen wie „könnte“ oder „wie“ enthalten sind, kann die Übereinstimmung auch bestätigt werden, obwohl diese Maßnahmen nicht wie vorgeschlagen eingehalten worden sind,
- wenn eine Stellungnahme des Pädiatrieausschusses zur Übereinstimmung gemäß Artikel 23 vorliegt, werden die Gründe für die Bestätigung oder Verweigerung der Übereinstimmung in der Stellungnahme dargelegt.

Enthält ein pädiatrisches Prüfkonzept keine vor Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 abgeschlossene Studie, lautet die Feststellung der Übereinstimmung gemäß Artikel 28 Absatz 3 der Kinderarzneimittelverordnung wie folgt: „Die Entwicklung dieses Produkts stimmt mit allen Maßnahmen im gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Referenznummer) überein. Für die Zwecke der Anwendung von Artikel 45 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 wurden alle Studien des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts (Referenznummer) nach Inkrafttreten dieser Verordnung abgeschlossen.“

Enthält ein pädiatrisches Prüfkonzept einige vor Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 abgeschlossene Studien, lautet die Feststellung der Übereinstimmung gemäß Artikel 28 Absatz 3 der Kinderarzneimittelverordnung wie folgt: „Die Entwicklung dieses Produkts stimmt mit allen Maßnahmen im gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Referenznummer) überein. Für die Zwecke der Anwendung von Artikel 45 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 wurden wesentliche Studien des gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts (Referenznummer) nach Inkrafttreten dieser Verordnung abgeschlossen.“

4. ABSCHNITT 3: KRITERIEN FÜR DIE BEWERTUNG DER SIGNIFIKANZ VON STUDIEN, DIE VOR INKRAFTTRETEN DER KINDERARZNEIMITTELVERORDNUNG EINGELEITET WORDEN SIND UND NACH IHREM INKRAFTTRETEN ABGESCHLOSSEN WERDEN

4.1. Hintergrund

Studien, die vor Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung⁽¹⁾ eingeleitet worden sind und die Grundlage für die Gewährung von Bonussen und Anreizen gemäß Artikel 36, 37 und 38 der Verordnung bilden, müssen nach Inkrafttreten abgeschlossen werden und als wesentlich beurteilt werden (Artikel 45 Absatz 3 der Kinderarzneimittelverordnung).

Die Feststellung der Übereinstimmung gemäß Artikel 28 Absatz 3 der Verordnung zeigt, ob die Studien im pädiatrischen Prüfkonzept, die vor Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung eingeleitet worden sind und danach abgeschlossen werden, gemäß Artikel 45 Absatz 3 der Verordnung als wesentlich eingestuft werden.

4.2. Bewertungskriterien

Im Allgemeinen wird die Signifikanz von Studien durch die klinische Relevanz der für die pädiatrische Population geschaffe-

nen Daten und nicht durch die Anzahl der Studien bestimmt. In Ausnahmefällen kann eine Gruppe nicht wesentlicher Studien als wesentlich beurteilt werden, wenn damit zu rechnen ist, dass deren gesamte Ergebnisse wichtige und klinisch relevante Informationen liefern werden.

Um für die Bonusse und Anreize gemäß Artikel 36, 37 und 38 in Betracht zu kommen, müssen wesentliche Studien nach Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung abgeschlossen werden. Eine Studie gilt als abgeschlossen, wenn die letzte Visite des letzten Patienten erfolgt ist, wie es in der letzten Fassung des Protokolls (das den zuständigen Behörden vorgelegt wurde) vorgesehen ist, und dies nach Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung stattfindet. Offene Verlängerungen von Studien in Form einer weiterführenden Behandlung von Patienten gelten nicht als Verlängerung nach Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung, wenn sie nicht Teil des Protokolls sind, das den zuständigen Behörden vorgelegt wurde.

Die Agentur oder die zuständigen Behörden beurteilen die Signifikanz jeder in einem pädiatrischen Prüfkonzept vorgeschlagenen Studie gesondert. Die nachstehenden Beispiele geben einen Hinweis auf die Bewertung der Signifikanz von Studien.

Die folgenden Studientypen gelten grundsätzlich als wesentlich:

1. vergleichende Wirksamkeitsstudien (randomisierte/aktive Kontrolle oder Placebo);
2. Studien zur Dosisermittlung;
3. prospektive klinische Sicherheitsstudien, wenn damit zu rechnen ist, dass die Ergebnisse einen wesentlichen Beitrag zur sicheren Verwendung des Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe leisten (dazu gehören Studien zu Wachstum und Entwicklung);
4. Studien für eine neue altersgerechte Formulierung, wenn damit gerechnet wird, dass die Formulierung von klinischer Relevanz für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe sein wird;
5. PK-/PD-Studien: fundierte pharmakokinetische/pharmakodynamische klinische Studien, wenn davon auszugehen ist, dass sie aussagekräftige Daten liefern, die eine klinische Wirksamkeitsstudie überflüssig machen, so dass sich eine umfassendere Prüfung mit noch mehr Kindern erübrigt.

Wenn eine Studie als wesentlich gelten soll, muss sie normalerweise alle pädiatrischen Untergruppen abdecken, die von der Erkrankung betroffen sind, soweit keine ausreichenden Daten verfügbar sind und keine Freistellung gewährt wurde. Im Einzelfall können Studien an einer einzigen Untergruppe der pädiatrischen Population als wesentlich angesehen werden, wenn sie umfassend genug sind oder wenn sie einen erheblichen Beitrag zur Behandlung von Kindern leisten oder wenn sie in einer Untergruppe durchgeführt werden, die als besonders schwierig zu untersuchen gilt, z. B. bei Neugeborenen. Wenn bereits ausreichende Daten für eine oder mehrere pädiatrische Untergruppen vorliegen, sind Doppelstudien zu vermeiden. Deshalb werden unnötige Studien nicht als wesentlich angesehen.

⁽¹⁾ Inkrafttreten am 26. Januar 2007.