

# **Geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik: regelgeving en andere van invloed zijnde factoren**

## **Regelgeving inzake de ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik**

In de EU vallen de ontwikkeling en de goedkeuring van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik onder één wet. Volgens EU Verordening (EG) nr. 1901/2006<sup>1</sup> en (EG) nr. 1902/2006<sup>2</sup> moeten kinderen eerder in het geneesmiddelenontwikkelingsproces worden opgenomen. Volgens deze verordeningen is het verplicht een pediatrisch onderzoeksplan ('Paediatric Investigation Plan', PIP) in te dienen zodra de eerste onderzoeken bij mensen zijn afgerond, dus vanaf het eerste moment dat er meer inzicht komt in het effect van het geneesmiddel. In de wetgeving zijn ook aansporingen opgenomen voor degenen die voldoen aan dit mandaat en hun PIP's op tijd indienen.

In VS valt de ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik onder twee wetten. Volgens de eerste, de 'Pediatric Research Equity Act' (PREA) (2003), is het in de meeste gevallen verplicht een pediatrische onderzoeksplan in te dienen en moet er overeenstemming bestaan over de beoordeling bij kinderen. Deze wet heeft betrekking op:

- alle leeftijdsgroepen,
- biologische geneesmiddelen en
- weesziekten.

De PREA vereist dat de pediatrische beoordeling geldt voor de behandeling van dezelfde ziekte of indicatie als bij volwassenen. In de tekst wordt vermeld dat vrijstelling en uitstel kunnen worden aangevraagd, maar dat daarover overeenstemming moet worden bereikt voordat de aanvraag voor de handelsvergunning bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) wordt ingediend.

De tweede wet, de 'Best Pharmaceuticals for Children Act' (BPCA) (2007), is optioneel, maar voltooiing van de BPCA-procedure vormt een stimulans: 6 maanden extra exclusiviteit ('Voluntary Paediatric Exclusivity' (PE)) voor het geneesmiddel; tijdens deze periode wordt dan voorkomen dat er generieke middelen op de markt komen. De uitkomst van de procedure is een schriftelijk verzoek van de FDA waarmee moet worden ingestemd voordat de beoordeling bij kinderen wordt gestart. Zodra het bedrijf hiermee instemt, wordt dit juridisch bindend. Wetgeving rondom 'Voluntary Paediatric Exclusivity' (PE) biedt stimulansen voor degenen die de onderzoeken bij kinderen overeenkomstig het schriftelijke verzoek voltooien. 'Biologicals' zijn uitgesloten.

Alle Amerikaanse wetgeving blijft maar een beperkte tijd van kracht, waarna deze opnieuw door het Amerikaanse congres moet worden goedgekeurd. De PE-wet werd in 2012 opnieuw goedgekeurd als de 'FDA Safety & Innovation Act' (FDASIA). Volgens de FDASIA moet al in een vroeg stadium overleg met de FDA worden gevoerd over pediatrisch onderzoek, meestal rond het einde van Fase II van de klinische ontwikkeling.

Buiten de EU, VS en Japan zijn er momenteel geen specifieke wettelijke vereisten inzake geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik, maar dit kan in de toekomst veranderen. Ondanks dit ontbreken van wetgeving geldt voor sommige markten dat voor een handelsvergunning lokale pediatrische gegevens nodig zijn.

Door dergelijke wetgeving is geneesmiddelenontwikkeling niet langer mogelijk zonder rekening te houden met kinderen. Dit

heeft de ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik meer op één lijn gebracht met die voor volwassenen en geresulteerd in een toegenomen ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik. Als gevolg hiervan worden er meer geneesmiddelen voor kinderen ontwikkeld.

## Vergelijking van de wetgeving in de EU en de VS inzake geneesmiddelen voor kinderen

De onderstaande tabel bevat een vergelijking van de wetgeving in de EU en de VS inzake geneesmiddelen voor kinderen.

Tabel met een vergelijking van de wetgeving in de EU en de VS inzake geneesmiddelen voor kinderen

	VS	EU
Wettelijke basis	twee afzonderlijke procedures: 'Pediatric Research Equity Act' (PREA) (vereiste) 'Best Pharmaceuticals for Children Act' (BPCA) (stimulans)	Samengebracht onder de wet: 'Paediatric Regulation' (1901/2006)
Definitie van pediatrische populatie	Jonger dan 16 jaar	Jonger dan 18 jaar

	<b>VS</b>	<b>EU</b>
Bereik	Vereist voor alle nieuwe producten, werkzame bestanddelen, indicaties, toedieningsvormen, toedieningsschema's of wijzen van toediening.	Vereist voor alle nieuwe aanvragen voor een handelsvergunning en veranderingen in gepatenteerde goedgekeurde producten (nieuwe indicaties, farmaceutische vormen, wijzen van toediening).
Vertrouwelijkheid	Plannen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen zijn vertrouwelijk; alleen de samenvattingen van pediatrische onderzoeken zijn openbaar.	Beslissingen betreffende het 'Paediatric Investigation Plan' (PIP) zijn openbaar.
Ontwikkeling	Tijdens de ontwikkeling wordt bespreking van de eisen voor geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en hieraan gerelateerde onderzoeken gestimuleerd.	Al vroeg in de ontwikkelingsprocedure wordt verzocht om definitieve informatie over het PIP

	<b>VS</b>	<b>EU</b>
'Biologics licence application' (BLA)/'New Drug Application' (NDA)/aanvraag voor een handelsvergunning	De aanvraag wordt geweigerd als er geen pediatrische gegevens en/of een verzoek om vrijstelling en/of uitstel van pediatrische vereisten bij de aanvraag zijn gevoegd (goedkeuring vooraf van de informatie niet vereist).	De aanvraag voor een handelsvergunning wordt geweigerd als deze geen vooraf goedgekeurd PIP of vrijstelling/uitstel bevat.
Procedure	Gewoonlijk flexibele procedure en tijdlijnen om tijdens ontwikkeling feedback te krijgen.	Strengere procedure met strikte tijdlijnen.
Beoordelende instanties	Aanbevelingen van het 'Paediatric Review Committee' (PeRC) zijn niet-bindend; de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft het laatste woord.	Aanbevelingen van het 'Paediatric Review Committee' (PeRC) zijn bindend en kunnen in tegenspraak zijn met die van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP).

	<b>VS</b>	<b>EU</b>
Onderzoek van verschillende indicaties bij de pediatrische populatie.	De FDA kan niet vragen om een pediatrisch onderzoek voor een indicatie waarvoor de aanvrager niet van plan is een handelsvergunning aan te vragen.	Het PDCO kan vragen om een onderzoek naar andere indicaties voor de pediatrische populatie dan die beoogd bij volwassenen.
Gegevens geaccepteerd in de aanvraag	Amerikaanse gegevens zijn vereist (alleen onder speciale omstandigheden kan hiervan worden afgeweken). Gegevens van buiten de VS kunnen als 'ondersteunend' worden bijgevoegd indien het onderzoek is uitgevoerd in overeenstemming met Amerikaanse eisen.	Wereldwijd verkregen gegevens worden geaccepteerd.
Postmarketing	Openbare beoordeling van veiligheid bij kinderen vereist ('Paediatric Advisory Committee').	Geen openbare beoordeling van veiligheid bij kinderen vereist.

# Referenties

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

A2-1.18.5-v1.3