EUROPESE
COMMISSIE

Brussel, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

Betere geneesmiddelen voor kinderen — Van concept naar werkelijkheid

Algemeen verslag over de ervaring met de toepassing van Verordening (EG) nr. 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik

(Voor de EER relevante tekst)

VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

Betere geneesmiddelen voor kinderen — Van concept naar werkelijkheid

Algemeen verslag over de ervaring met de toepassing van Verordening (EG) nr. 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik

(Voor de EER relevante tekst)

1. INLEIDING

"Better Medicines for Children" ("Betere geneesmiddelen voor kinderen") was de ambitieuze titel van een raadplegingsdocument uit februari 2002, waarin de Europese Commissie haar visie op de regelgevingsmaatregelen ten aanzien van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik toelichtte[1]. In die tijd waren veel van de geneesmiddelen die bij kinderen werden gebruik niet specifiek onderzocht of toegelaten voor gebruik bij kinderen. Artsen gebruikten vaak producten die voor volwassen waren toegelaten, soms in een andere dosis, met het risico dat het geneesmiddel niet goed werkte en/of dat er ongewenste bijwerkingen optraden.

Het document was de neerslag van discussies die al vijf jaar aan de gang waren en die in 1997 waren gestart met een rondetafelbijeenkomst bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Het werd als uitgangspunt genomen voor de latere wetgevingshandeling. In het raadplegingsdocument werden veel van de maatregelen besproken die te vinden zijn in de Pediatrieverordening (Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik[2], hierna "de verordening").

De verordening werd op 12 december 2006 aangenomen, ongeveer vijf jaar na het raadplegingsdocument. Zij trad in werking op 26 januari 2007 en de belangrijkste bepalingen ervan waren toepasselijk vanaf respectievelijk 26 juli 2008 (artikel 7) en 26 januari 2009 (artikel 8).

Vijf jaar later is het tijd om de balans op te maken van de ontwikkelingen en om in overeenstemming met artikel 50, lid 2, bij het Europees Parlement en de Raad verslag uit te brengen over de ervaring met de toepassing van de verordening. Zien we al een opkomst van "betere geneesmiddelen voor kinderen" plaatsvinden?

Dit verslag geeft nog geen volledig antwoord op deze vraag, aangezien het onderhevig is aan een aantal beperkingen: het moet daarom worden beschouwd als een tussentijds verslag dat een eerste indruk geeft van de opgedane ervaring. Gezien de ontwikkelingscycli van geneesmiddelen zal het ten minste tien jaar duren voor wij de effecten van de wetgeving volledig kunnen doorgronden. Deze factor is reeds meegenomen in de wetgeving die bepaalt dat de Commissie in 2017 een tweede, uitvoeriger verslag moet uitbrengen dat, volgens artikel 50, lid 3, van de verordening, een analyse moet bevatten van de economische gevolgen van de beloningen en stimulansen, alsmede een analyse van de gevolgen van de verordening voor de volksgezondheid, met het oog op het voorstellen van eventuele noodzakelijke wijzigingen. In dit stadium kunnen er echter al enkele analysen worden gemaakt en tussentijdse conclusies worden getrokken.

---

1 http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf

2 PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1: gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1902/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 20 december 2006, PB L 378 van 27.12.2006, blz. 20.

Dit document is opgesteld in overleg met de lidstaten, het EMA en belanghebbende partijen. De Commissie waardeert vooral het verslag na vijf jaar aan de Europese Commissie waarin het EMA en zijn Comité pediatrie hun standpunten toelichten[3] en de antwoorden die werden gegeven tijdens de openbare raadpleging die de Commissie eind 2012 heeft gehouden[4].

2. DE PEDIATRIEVERORDENING

In 2010 waren ongeveer 21 % van de Europeanen kinderen, samen meer dan 100 miljoen mensen. Kinderen vormen een kwetsbare bevolkingsgroep die zich qua ontwikkeling, fysiologie en psychologie van volwassenen onderscheidt. Het zijn niet louter "kleine volwassenen". Leeftijds- en ontwikkelingsgebonden onderzoek en de beschikbaarheid van geschikte geneesmiddelen zijn bijgevolg bijzonder belangrijk.

Onderzoek dat werd verricht voordat de verordening werd aangenomen, toonde aan dat meer dan de helft van de geneesmiddelen die voor kinderen werden gebruikt, niet was getest voor gebruik in deze specifieke leeftijdsgroep. Bovendien was slechts een beperkt aantal geneesmiddelen speciaal voor kinderen ontwikkeld. Bedrijven hadden vóór de Pediatrieverordening al een hele waaier van producten ontwikkeld tegen een aantal ziekten, vooral op het gebied van immunisatie van kinderen met behulp van vaccins. De beschikbaarheid van voor kinderen geschikte geneesmiddelen was in het algemeen echter ontoereikend. Daarom werd de verordening beschouwd als een reactie op het gebrek aan voldoende geschikte, toegelaten geneesmiddelen, met passende doseringen en afleveringsvormen, in de Europese Unie (EU) om aandoeningen bij kinderen te behandelen.

Er zijn een aantal redenen voor het gebrek aan geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik. Het zou echter al te eenvoudig zijn om de farmaceutische bedrijven ervan te beschuldigen dat zij te weinig onderzoek en ontwikkeling (O&O) verrichten om geneesmiddelen aan te passen aan de behoeften van de pediatrische populatie. Deze terughoudendheid is lang een weerspiegeling geweest van een algemeen maatschappelijk en ethisch paradigma waarbij kinderen tegen klinisch onderzoek moesten worden beschermd. Pas de voorbije twintig jaar heeft zich een verschuiving voorgedaan naar de huidige consensus dat kinderen dankzij klinisch onderzoek beter kunnen worden beschermd.

Economische factoren hebben pediatrische O&O ongetwijfeld minder aantrekkelijk gemaakt wanneer het gaat om het behalen van een toereikend rendement op de investering. Kinderen vormen geen homogene subgroep — subpopulaties omvatten zowel pasgeborenen als tieners, elk met hun eigen biologische en farmacologische kenmerken. Leeftijdsgebonden onderzoek maakt het proces duurder en complexer voor organisaties die in deze sector actief zijn.

Door het gebrek aan specifiek geteste producten hebben gezondheidswerkers vaak geen andere keuze dan producten afwijkend te gebruiken, hetgeen een niet-verwaarloosbaar risico op gebrekkige werkzaamheid of ongewenste bijwerkingen met zich brengt. Die situatie was strijdig met de algemene doelstelling om de gehele bevolking van de EU te voorzien van kwalitatief hoogwaardige geneesmiddelen.

De verordening pakt dit probleem aan door een stelsel van verplichtingen, beloningen en stimulansen vast te stellen, samen met horizontale maatregelen die ervoor moeten zorgen dat geneesmiddelen regelmatig worden onderzocht, ontwikkeld en tot de markt worden toegelaten

[3] Vijfjaarlijks verslag aan de Europese Commissie — General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, prepared by the European Medicines Agency with its Paediatric Committee, http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf

[4] http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2013_paediatric_pc_en.htm

om te voorzien in de therapeutische behoeften van kinderen. In tegenstelling tot de Weesgeneesmiddelenverordening[5], die uitsluitend stimulerende maatregelen vaststelt, heeft de Pediatrieverordening rechtstreekse gevolgen voor de O&O-uitgaven van bedrijven. In de verordening wordt niet in twijfel getrokken dat de ontwikkeling van geneesmiddelen door de bedrijven zelf wordt aangedreven, maar de bedrijven worden wel verplicht om na te denken over het mogelijke pediatrische gebruik van de geneesmiddelen die zij ontwikkelen.

De verordening heeft de volgende hoofddoelstellingen:

- zorgen voor kwalitatief hoogwaardig onderzoek in de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen;
- na verloop van tijd bereiken dat voor het merendeel van de door kinderen gebruikte geneesmiddelen een specifieke vergunning is verleend voor pediatrisch gebruik met passende vormen en formuleringen;
- de beschikbaarheid van kwalitatief hoogwaardige informatie over door kinderen gebruikte geneesmiddelen verzekeren.

De belangrijkste in de verordening opgenomen maatregelen zijn:

- de oprichting van een comité van deskundigen binnen het EMA: het Comité pediatrie;
- bedrijven vragen om gegevens te verstrekken over het gebruik van een geneesmiddel bij kinderen in overeenstemming met een plan voor pediatrisch onderzoek wanneer zij een vergunning aanvragen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen of een uitbreiding van het assortiment van bestaande, met een octrooi beschermde geneesmiddelen;
- een stelsel van vrijstellingen van de verplichting voor geneesmiddelen die waarschijnlijk niet van nut zijn voor kinderen en een stelsel van opschortingen in verband met de timing van de verplichting, om ervoor te zorgen dat geneesmiddelen uitsluitend op kinderen worden getest wanneer dit veilig is en om te voorkomen dat de verplichtingen vertraging veroorzaken voor de vergunning van geneesmiddelen voor volwassenen;
- een beloning voor naleving van de verplichtingen in de vorm van een verlenging van het aanvullende beschermingscertificaat met een termijn van zes maanden;
- voor weesgeneesmiddelen, een beloning voor naleving in de vorm van twee extra jaren die worden toegevoegd aan de bestaande tien jaar marktexclusiviteit die reeds in het kader van de Weesgeneesmiddelenverordening van de EU wordt toegekend;
- de vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik (PUMA), een nieuw type vergunning voor het in de handel brengen dat nieuwe pediatrische indicaties voor niet met een octrooi beschermde producten moet aantrekken;
- maatregelen om de effecten van bestaande onderzoeken inzake geneesmiddelen voor kinderen tot het uiterste te benutten;
- een EU-inventaris van de therapeutische behoeften van kinderen die het mogelijk maakt om het onderzoek, de ontwikkeling en de toelating van geneesmiddelen daarop toe te spitsen;
- een EU-netwerk van onderzoekers en proefcentra om de vereiste O&O te verrichten;
- een stelsel van gratis, door het EMA verstrekt wetenschappelijk advies voor de sector;
- een openbare databank van pediatrische onderzoeken;

[5] Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen, PB L 18 van 22.1.2000, blz. 1.

- het voorzien in EU-financiering voor onderzoek om de ontwikkeling en de toelating van niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen voor kinderen te stimuleren.

De verordening legt de belangrijkste verantwoordelijkheid voor het behandelen van de plannen voor pediatrisch onderzoek, opschortingen en vrijstellingen bij het EMA en zijn Comité pediatrie. Daartoe krijgt het EMA concrete beslissingsbevoegdheden.

De bedrijfskosten van de Pediatrieverordening worden deels gedekt door een bijdrage uit de EU-begroting (zie tabel 8), aangezien de belangrijkste activiteiten geen vergoedingen met zich meebrengen. Voor de periode 2007-2012 bedroeg de bijdrage uit de EU-begroting meer dan 39 miljoen euro. Daarnaast dragen de nationale bevoegde autoriteiten van de lidstaten middelen in natura bij, voornamelijk arbeidstijd voor de beoordeling van de plannen voor pediatrisch onderzoek (zie tabel 12).

3. BELANGRIJKSTE MIJLPALEN BIJ DE UITVOERING VAN DE VERORDENING

Om de Pediatrieverordening met succes uit te voeren, moesten er aanvullende maatregelen worden goedgekeurd en bijkomende stappen worden ondernomen, zoals in de wetgeving was vastgesteld.

Het EMA voerde de verordening tijdig uit. Het Comité pediatrie werd naar behoren opgericht en organiseerde een eerste vergadering op 1-2 juli 2007. Sindsdien is het maandelijks bijeengekomen. De richtsnoeren van de Commissie betreffende de vorm en inhoud van aanvragen van een plan voor pediatrisch onderzoek (artikel 10) werden in september 2008 gepubliceerd[6]. Het bureau stelde de nodige procedures vast en richtte een databank in voor de wetenschappelijke beoordeling van plannen voor pediatrisch onderzoek en voor de goedkeuring van besluiten uit hoofde van de verordening.

Het Europees netwerk voor pediatrisch onderzoek bij het EMA (Enpr-EMA) werd opgericht nadat de raad van beheer van het EMA in 2008 de uitvoeringsstrategie ervan had goedgekeurd. Het netwerk werd in 2009 opgestart en heeft sinds 2010 regelmatig vergaderd (artikel 44).

De resultaten van het overzicht van het bestaande geneesmiddelengebruik bij de pediatrische populatie in de EU werden gepubliceerd in december 2010[7] (artikel 42) en werden gebruikt als basis voor de inventaris van de therapeutische behoeften (artikel 43).

In maart 2011 werd de Europese databank van klinische proeven (EudraCT) gewijzigd en voor het publiek toegankelijk gemaakt via de openbare website "clinicaltrialregister.eu", voor protocolgerelateerde informatie over pediatrische proeven die zijn opgenomen in plannen voor pediatrisch onderzoek of die uit hoofde van artikel 46 zijn ingediend. Informatie over de resultaten zal naar verwachting tegen einde 2013 beschikbaar zijn. Daartoe heeft de Commissie in 2009 richtsnoeren gepubliceerd inzake de informatie over pediatrische klinische proeven die in EudraCT moet worden opgenomen en inzake de informatie die door het EMA moet worden bekendgemaakt[8]. In 2012 en 2013 volgden nadere specificaties betreffende de posting en bekendmaking van resultaatgerelateerde informatie[9] en de indeling

---

6 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, PB C 243 van 24.9.2008, blz. 1.

7 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf

8 PB C 28 van 4.2.2009, blz. 1.

9 Richtsnoer van de Commissie — Leidraad betreffende de posting en de bekendmaking van resultaatgerelateerde informatie over klinische proeven in verband met de uitvoering van artikel 57, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 41, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1901/2006, PB C 302 van 6.10.2012, blz. 7.

van de gegevensvelden[10] (artikel 41). Afhankelijk van een bevestigende aankondiging van het bureau, moeten opdrachtgevers van klinische proeven alle resultaten van pediatrische proeven onverwijld indienen bij het EMA, ongeacht of deze proeven in de EU werden verricht of daarbuiten, met het oog op publicatie van de resultaten in 'clinicalregister.eu'[11].

Verordening (EG) nr. 658/2007 van de Commissie[12] werd in 2012 gewijzigd[13] (artikel 49) om de Commissie in staat te stellen geldboetes op te leggen voor schending van de bepalingen van de Pediatrieverordening.

Wat betreft het symbool dat wordt aangebracht op het etiket van geneesmiddelen met een pediatrische indicatie (artikel 32), gaf het Comité pediatrie de Commissie het advies om geen symbool te gebruiken omdat de juiste betekenis ervan door ouders of verzorgers foutief kan worden geïnterpreteerd. Daarom heeft de Commissie de belanghebbenden in 2008 meegedeeld dat zij geen symbool zal selecteren.

Wanneer voor bestaande geneesmiddelen een vergunning wordt verleend voor een nieuwe pediatrische indicatie in overeenstemming met de vereisten van de verordening, moet de vergunninghouder het product binnen twee jaar na de toelating van de pediatrische indicatie ook voor deze indicatie in de handel brengen. Daartoe heeft het bureau in 2013 een register[14] met de toepasselijke termijnen opgesteld (artikel 33).

De Pediatrieverordening is helaas niet opgenomen in de Overeenkomst betreffende de Europese Economische Ruimte omdat de EU en de drie EER-EVA-landen — IJsland, Liechtenstein en Noorwegen — geen overeenstemming hebben kunnen bereiken over passende aanpassingsbepalingen, met name in verband met artikel 49, lid 3, van de verordening.

4. BELANGRIJKSTE VORDERINGEN

4.1. Beter en veiliger onderzoek

Voordat de Pediatrieverordening in werking trad, beschouwden tal van farmaceutische bedrijven de volwassen populatie als hun belangrijkste markt. Onderzoek naar het mogelijke gebruik van een product voor volwassenen bij de pediatrische populatie werd vaak genegeerd of helemaal niet overwogen. Deze situatie is helemaal veranderd doordat de verordening verplichtingen heeft ingevoerd die bedrijven ertoe dwingen elk nieuw product (voor volwassenen) te onderzoeken op mogelijk gebruik voor kinderen. Feedback van de bedrijven bevestigt dat dit een fundamentele cultuurwijziging heeft meegebracht: ondernemingen beschouwen pediatrische ontwikkeling nu als een integraal onderdeel van de algemene ontwikkeling van een product.

De verplichting om een plan voor pediatrisch onderzoek op te stellen en met het Comité pediatrie te bespreken en dit normaal gezien uiterlijk bij de voltooiing van de farmacokinetische onderzoeken bij volwassenen in te dienen, verplicht bedrijven om al vroeg na te denken over pediatrisch gebruik omdat zij anders vertragingen in de algemene productontwikkeling zouden kunnen oplopen. Het plan gaat gepaard met een programma voor

---

10 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu

12 Verordening (EG) nr. 658/2007 van de Commissie van 14 juni 2007 betreffende financiële sancties op de niet-nakoming van bepaalde verplichtingen in verband met vergunningen voor het in de handel brengen, verleend op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad, PB L 155 van 15.6.2007, blz. 10.

13 Verordening (EU) nr. 488/2012 van de Commissie van 8 juni 2012, PB L 150 van 9.6.2012, blz. 68.

14 Register of deadlines to place a medicinal product on the market (Register van termijnen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel - EMA/137292/2013).

onderzoek en ontwikkeling dat moet garanderen dat de nodige gegevens worden voortgebracht voor de toelating van pediatrische indicaties.

Eind 2012 had het bureau 600 plannen voor pediatrisch onderzoek goedgekeurd (zie tabel 1). Daarvan waren er 453 voor geneesmiddelen die nog geen vergunning hadden gekregen in de EU (artikel 7), terwijl de overige plannen verband hielden met nieuwe indicaties voor met octrooien beschermde producten (artikel 8) of vergunningen voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik (artikel 30).

Deze plannen strekken zich uit over een brede waaier van therapeutische domeinen. Voorop staan endocrinologie-gynaecologie-vruchtbaarheid-metabolisme (11 %), infectieziekten (11 %) en oncologie (11 %), maar geen enkel domein heeft de overhand (zie tabel 3).

Om rekening te houden met nieuwe informatie die tijdens de ontwikkeling van geneesmiddelen beschikbaar wordt, moeten al goedgekeurde plannen voor pediatrisch onderzoek worden gewijzigd. Volgens de statistieken zijn er voor elk goedgekeurd plan verschillende aanvragen tot wijziging ingediend (zie tabel 2). Tot dusver heeft het Comité al meer adviezen over wijzigingen verstrekt dan over de aanvankelijke goedkeuring van het onderzoeksplan.

Aan het einde van 2012 waren 33 van alle goedgekeurde plannen voor pediatrisch onderzoek voltooid (zie tabel 4), wat heeft geleid tot de goedkeuring van nieuwe geneesmiddelen met specifieke pediatrische indicaties.

4.1.1. EU-financiering ter ondersteuning van onderzoek

De EU steunt onderzoek naar geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik via haar meerjarig kaderprogramma voor onderzoek en technologische ontwikkeling. Uit hoofde van artikel 40 van de verordening heeft de Unie een specifieke verplichting om onderzoek naar niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen te financieren. Er wordt ondersteuning verleend aan projecten die een collegiale toetsing van onafhankelijke deskundigen hebben doorstaan als reactie op oproepen tot het indienen van voorstellen, die regelmatig door de Commissie worden bekendgemaakt. Om ervoor te zorgen dat de financiële middelen worden besteed aan onderzoek naar geneesmiddelen met de hoogste behoeften, heeft het Comité pediatrie een prioriteitenlijst goedgekeurd met niet met een octrooi beschermde werkzame stoffen[15] waarvoor onderzoek nodig is.

Tot dusver hebben 16 projecten met betrekking tot ten minste 20 niet met een octrooi beschermde werkzame stoffen financiering van de EU ontvangen, voor een totaalbedrag van 80 miljoen euro (zie bijlage III).

4.1.2. Wetenschappelijk advies

Aanvragers kunnen aan het EMA en/of de nationale bevoegde autoriteiten wetenschappelijk advies vragen over farmaceutische, niet-klinische of klinische vraagstukken betreffende de ontwikkeling van geneesmiddelen. Wetenschappelijk advies is een bekende en succesvolle procedure om in elke stadium van het onderzoeks- en ontwikkelingsproces antwoord te geven op specifieke vragen. Sinds de Pediatrieverordening in werking is getreden, zijn de gratis verstrekte adviezen betreffende pediatrie en de kosteloze protocolbijstand van de Werkgroep Wetenschappelijk advies aanmerkelijk toegenomen (zie tabel 5), ondanks het feit dat vraagstukken betreffende farmaceutische, niet-klinische en klinische ontwikkeling ook deel uitmaken van de besprekingen van een plan voor pediatrisch onderzoek. Om de samenwerking met het Comité pediatrie te vergemakkelijken werden binnen het EMA gemeenschappelijke procedures gecreëerd.

[15] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf

4.1.3. Klinische proeven bij kinderen

Geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen moeten bij de pediatrische populatie met de correcte formuleringen worden getest om het veilige en doeltreffende gebruik ervan te kunnen garanderen. Daarom wordt algemeen aangenomen dat de Pediatrieverordening tot een groter aantal klinische proeven bij kinderen zal leiden. De cijfers in de EudraCT-databank hebben tot dusver nog geen stijging van het aantal pediatrische proeven laten zien. Tussen 2006 en 2012 is hun aantal stabiel gebleven, met een gemiddelde van 350 proeven per jaar, met enkele schommelingen (zie tabel 6). Er zij echter op gewezen dat, hoewel het aantal pediatrische proeven stabiel is gebleven, het aantal klinische proeven bij alle populaties tussen 2007 en 2011 is afgenomen.

Bovendien was EudraCT tot voor kort beperkt tot pediatrische proeven die in de EU werden opgestart. Gegevens over pediatrische proeven die deel uitmaken van een plan voor pediatrisch onderzoek en die buiten de EU worden verricht, worden pas sinds het voorjaar van 2011 ter beschikking gesteld van het publiek.

Ook dient te worden vermeld dat de start van een aanzienlijk percentage klinische proeven die in een plan voor pediatrisch onderzoek zijn opgenomen, is uitgesteld om vertragingen bij de vergunning voor het bijbehorende product voor volwassenen te voorkomen. Het effect van de Pediatrieverordening op pediatrische proeven zal de volgende jaren dan ook duidelijker tot uiting komen in EudraCT. Het aantal deelnemers aan pediatrische onderzoeken, met name voor de leeftijdsgroep van 0 tot en met 23 maanden, is echter opvallend gestegen. Voor 2008 werd deze groep normaal gezien niet opgenomen in proeven (zie tabel 7). Het feit dat pasgeborenen en zuigelingen de gunstige gevolgen van onderzoek kunnen genieten, is een positief teken, aangezien zij tot dusver de meest verwaarloosde groepen zijn geweest.

4.1.4. Optimaliseren van kader en coördinatie

De Pediatrieverordening draagt bij tot een veelomvattend netwerk van deskundigheid betreffende pediatrische aangelegenheden in de EU. In dit verband vervult het Comité pediatrie een sleutelrol, omdat het een hoog niveau aan deskundigheid en competentie samenbrengt.

Het comité heeft een bijdrage geleverd tot de door het EMA gepubliceerde wetenschappelijke richtsnoeren en het heeft tot dusver 22 workshops voor deskundigen georganiseerd rond de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen.

Daarnaast werd in 2009 het Europees netwerk voor pediatrisch onderzoek bij het EMA (Enpr-EMA) opgericht. Vóór de invoering van de verordening bestond er weliswaar een hecht netwerk van deskundigen op ziektedomeinen zoals kanker bij kinderen, maar Enpr-EMA verschaft de toegevoegde waarde van een holistische benadering door nationale en Europese netwerken samen te brengen, evenals onderzoekers en centra met specifieke deskundigheid op het vlak van het opzetten en verrichten van kwalitatief hoogwaardig onderzoek bij kinderen.

Het blijft echter de vraag of deze deskundigheid kan worden omgezet in voldoende capaciteit binnen de EU om proeven te verrichten in gespecialiseerde onderzoeksomgevingen. Goed ontwikkelde onderzoeksnetwerken die in staat zijn om het nodige onderzoek te vergemakkelijken en zo de in de plannen voor pediatrisch onderzoek gedane verbintenissen na te komen, bestaan in enkele lidstaten, maar niet in allemaal.

4.1.5. Internationale samenwerking

Op internationaal vlak heeft het EMA internationale verbanden tot stand gebracht met geneesmiddelenbureaus in de Verenigde Staten, Canada en Japan. Van bijzonder belang is de samenwerking met de US Food and Drug Administration, de inspectie van voedings- en

geneesmiddelen van de Verenigde Staten, aangezien de Verenigde Staten reeds aan het einde van de jaren 1990 wetgeving hebben ingevoerd die de ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik stimuleerde met behulp van een combinatie van stimulansen en verplichtingen. Deze samenwerking is ook van grote betekenis voor de belanghebbenden omdat zij bedrijven in staat stelt met dezelfde onderzoeken te voldoen aan de wetgeving in beide regio's.

Bovendien neemt het EMA actief deel aan het Paediatric medicines Regulators' Network (PmRN - Regelgevend netwerk voor pediatrische geneesmiddelen)[16], dat in 2010 werd opgericht in het kader van het initiatief "Better Medicines for Children" van de Wereldgezondheidsorganisatie.

4.2. Meer geneesmiddelen beschikbaar voor kinderen

In de loop van twaalf jaar (van 1995 tot 2006) hadden 108 van de in totaal 317 indicaties van 262 geneesmiddelen waarvoor een centrale vergunning was afgeleverd, betrekking op de pediatrische populatie. Sinds de Pediatrieverordening in werking is getreden, hebben 31 van de 152 nieuwe geneesmiddelen een vergunning voor pediatrisch gebruik gekregen. Tien daarvan voldeden aan de voorwaarden van artikel 7. Dit is slechts een momentopname van de effecten van de verordening. Dit cijfer zal in de toekomst wellicht stijgen, aangezien een fors aantal nieuwe, reeds toegelaten geneesmiddelen onder een onderzoeksplan valt waarvan de voltooiing is uitgesteld om vertragingen in de vergunning van het geneesmiddel voor volwassenen te voorkomen. Daaruit volgt dat in de komende jaren veel meer van die 152 nieuwe geneesmiddelen naar verwachting een toelating voor pediatrisch gebruik zullen krijgen.

Jaarverslagen over uitgestelde pediatrische onderzoeken van toegelaten geneesmiddelen wijzen erop dat de meeste plannen voor pediatrisch onderzoek volgens schema verlopen. Er wordt gelijktijdig pediatrisch onderzoek verricht op therapeutische domeinen als oncologie, vaccins en immunologie-reumatologie-transplantatie.

Bovendien waren aan het eind van 2011 al 72 nieuwe pediatrische indicaties goedgekeurd voor reeds toegelaten geneesmiddelen, waaronder 30 indicaties (18 gecentraliseerd) die voortvloeien uit de verplichting in artikel 8. Daarnaast kregen 26 nieuwe farmaceutische vormen een vergunning voor pediatrisch gebruik, waaronder 18 aangepaste vormen voor centraal toegelaten geneesmiddelen.

Wat de vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik betreft, is er tot dusver slechts één dergelijke vergunning verleend. Dat strookt niet met de aanvankelijke verwachtingen.

Een uitvoerige inventaris van centraal toegelaten producten is opgenomen in bijlage II.

– Beloningen en stimulansen

Bedrijven die de verplichtingen van de verordening naleven, kunnen een beloning ontvangen zodra het betrokken product is toegelaten of de productinformatie is aangepast. De beloning wordt toegekend in de vorm van een verlenging van de duur van het bij Verordening (EG) nr. 469/2009[17] bepaalde aanvullende beschermingscertificaat (ABC) met zes maanden of, wanneer het om een weesgeneesmiddel gaat, een verlenging van de tienjarige marktexclusiviteit tot twaalf jaar.

---

16 http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/en/

17 Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen, PB L 152 van 16.6.2009, blz. 1. Deze verordening is een gecodificeerde versie van Verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad.

Voor weesgeneesmiddelen zijn nog geen beloningen uitgereikt. In dit verband wordt opgemerkt dat sommige bedrijven de aanduiding van een product als weesgeneesmiddel hebben ingetrokken om in aanmerking te kunnen komen voor de ABC-beloning in plaats van die voor een weesgeneesmiddel. Vanuit economisch oogpunt is het eerste blijkbaar aantrekkelijker dan het laatste. Wat de verlengingen van aanvullende beschermingscertificaten voor geneesmiddelen betreft, hadden de nationale octrooibureaus in 16 lidstaten tegen eind 2011 een verlenging van zes maanden verleend aan 11 geneesmiddelen, wat leidde tot in totaal meer dan 100 nationale ABC's voor geneesmiddelen.

Een uitspraak van het Hof van Justitie heeft de waarde van de pediatrische beloning verder vergroot: het Hof verduidelijkte dat het aanvankelijke certificaat een negatieve duur of duur nul kon hebben, die vervolgens positief kon worden zodra de pediatrische verlenging werd verleend[18].

4.3. Meer informatie over bij kinderen gebruikte geneesmiddelen

Om betere informatie te verschaffen over het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen, schrijft artikel 45 van de Pediatrieverordening voor dat bedrijven die beschikken over gegevens betreffende de veiligheid of de werkzaamheid van toegelaten producten bij de pediatrische populatie, deze onderzoeken moeten indienen bij de bevoegde autoriteiten. Op die manier kunnen de gegevens worden beoordeeld en kan de informatie betreffende het toegelaten product zo nodig worden gewijzigd. Artikel 46 van de verordening vereist ook dat bedrijven nieuw gegenereerde pediatrische gegevens indienen.

Sinds 2008 zijn meer dan 18 00 onderzoeksverslagen over ongeveer 2 200 geneesmiddelen ingediend; daaruit blijkt dat er bij de bedrijven reeds een grote hoeveelheid pediatrische informatie beschikbaar was.

Deze onderzoeksverslagen werden, en worden nog steeds, beoordeeld door de bevoegde autoriteiten dankzij een indrukwekkend project waarbij informatie over onderzoeken wordt uitgewisseld (zie tabel 10 en tabel 11). Voor producten met een nationale vergunning heeft dit geleid tot de publicatie van evaluatieverslagen over meer dan 140 werkzame stoffen en, in een groot aantal gevallen, tot aanbevelingen voor wijzigingen in de samenvatting van de kenmerken van toegelaten producten, met 65 effectieve wijzigingen tot gevolg. Voor producten met een centrale vergunning was het bureau in 2011 klaar met de evaluatie van alle gegevens die uit hoofde van artikel 45 waren ingediend en die betrekking hadden op 55 werkzame stoffen in 61 centraal goedgekeurde geneesmiddelen. De samenvattingen van de productkenmerken van twaalf geneesmiddelen werden na de evaluatie aangepast.

---

[18] Zaak C-125/10 *Merck Sharp & Dohme tegen Deutsches Patent- und Markenamt*, nog niet gepubliceerd in de Jurisprudentie, punt 37: "Zou de ABC-aanvraag moeten worden geweigerd op grond dat de in artikel 13, lid 1, van die laatste verordening (*i.e. nr. 1768/92)* bedoelde berekening resulteert in een duur die kleiner of gelijk aan nul is, dan zou de houder van het basisoctrooi dus geen verlenging van de door een dergelijk octrooi verleende bescherming kunnen verkrijgen, zelfs indien hij alle onderzoeken heeft verricht conform het goedkeurde plan voor pediatrisch onderzoek in de zin van artikel 36 van verordening nr. 1901/2006. Een dergelijke weigering zou het nuttig effect van Verordening nr. 1901/2006 kunnen aantasten en de daarmee nagestreefde doelstellingen, te weten de doelstelling van beloning van de inspanningen die zijn gedaan met het oog op de beoordeling van de pediatrische effecten van het betrokken geneesmiddel, in gevaar kunnen brengen."

5. GELEERDE LESSEN

5.1. Betere toegang tot behandelingen

Een van de uitdrukkelijke doelstellingen van de Pediatrieverordening is het aantal producten dat wordt onderzocht, ontwikkeld en toegestaan voor gebruik bij kinderen te verhogen en het off-label gebruik van geneesmiddelen voor volwassenen bij de pediatrische populatie te beperken.

Het belangrijkste instrument om dit resultaat te bereiken is een verplichting voor bedrijven om een plan voor pediatrisch onderzoek op te stellen voor elk nieuw ontwikkeld product of voor de uitbreiding van het assortiment van een reeds toegelaten product dat nog met een octrooi wordt beschermd. Het plan moet ervoor te zorgen dat — onder toezicht van het Comité pediatrie — de nodige gegevens worden gegenereerd om de voorwaarden te bepalen waaronder een geneesmiddel mag worden toegelaten voor de behandeling van kinderen. Sinds 2008 zijn meer dan 600 plannen voor pediatrisch onderzoek goedgekeurd. Slechts een minderheid daarvan is op dit ogenblik echter voltooid; voor het merendeel loopt de procedure nog. Dat is toe te schrijven aan de lange ontwikkelingscycli van geneesmiddelen, die vaak meer dan tien jaar in beslag nemen, en de bijna systematische opschortingen van pediatrische onderzoeken. Aanvankelijk werden er wellicht niet zo veel opschortingen verwacht, maar hun hoge aantal is tegenwoordig wel een feit, omdat de O&O-programma's voor de meeste geneesmiddelen die tot dusver zijn toegelaten, van start zijn gegaan voordat de verordening in werking trad. Bijgevolg konden de pediatrische vereisten niet al bij de aanvang van de productontwikkeling in aanmerking worden genomen.

De Pediatrieverordening heeft geleid tot enkele nieuwe vergunningen die pediatrische indicaties omvatten, maar dit regelgevingsinstrument is recent en het zal waarschijnlijk nog wel tien jaar duren voordat de nuttige effecten ervan kunnen worden beoordeeld. Voor de farmaceutische vormen zijn er nu echter al positieve effecten zichtbaar.

In dit verband is er kritiek geuit dat de verordening er niet zal in slagen om voor een doorbraak te zorgen op domeinen waar bijzondere pediatrische behoeften gelden, zoals kanker bij kinderen. Dit argument houdt verband met het feit dat de meeste plannen voor pediatrisch onderzoek uitgaan van een lopend O&O-programma voor een geneesmiddel voor volwassenen. Een intrinsiek gevolg van deze aanpak is dat deze producten voornamelijk toegespitst zijn op aandoeningen bij volwassenen. Ze worden ontwikkeld in domeinen waar er een behoefte (of een markt) is bij de volwassen populatie. Deze behoefte bij de oudere populatie stemt niet noodzakelijk overeen met de behoefte bij de pediatrische populatie.

Bovendien verleent de verordening vrijstellingen van de verplichtingen die erin zijn vastgelegd wanneer de ziekte of aandoening waarvoor het specifieke geneesmiddel bedoeld is, uitsluitend bij volwassenen voorkomt. Deze wetgevende aanpak veroorzaakt wrijving in het geval van ziekten die zich uitsluitend en specifiek bij kinderen voordoen. Deze aanpak beperkt tevens de bevoegdheden en mogelijkheden van het Comité pediatrie wanneer het een plan voor pediatrisch onderzoek beoordeelt en goedkeurt ten aanzien van de reikwijdte van onderzoeken die het Comité aan aanvragers kan vragen na de objectieve en wetenschappelijke beoordeling van het betrokken bestanddeel[19].

Deze beperkingen en grenzen moeten worden meegenomen bij de inschatting van de verwachte effecten van de verordening. Daarnaast dient het effect van instrumenten zoals de Weesgeneesmiddelenverordening in aanmerking te worden genomen, aangezien bijvoorbeeld alle vormen van kanker bij kinderen zeldzame ziekten zijn die vallen onder het EU-beleidskader betreffende weesziekten.

[19] Zaak T-52/09 *Nycomed tegen EMA*, nog niet verschenen.

Alles bij elkaar genomen blijkt uit de resultaten die in hoofdstuk 4 van dit verslag worden beschreven en het aantal producten met nieuwe pediatrische indicaties dat de tekenen na deze eerste periode van vijf jaar bemoedigend zijn; het is echter nog te vroeg voor allesomvattende antwoorden.

5.2. Het PUMA-concept: een teleurstelling

De Pediatrieverordening heeft een nieuw type vergunning voor het in de handel brengen ingevoerd — de vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik (PUMA). Als stimulans voor het verrichten van onderzoek naar mogelijk pediatrisch gebruik van geneesmiddelen die zijn toegelaten voor volwassenen en die niet met een octrooi worden beschermd, biedt deze vergunning voor het in de handel brengen acht jaar gegevensexclusiviteit en tien jaar marktexclusiviteit voor alle nieuwe, niet met een octrooi beschermde producten die uitsluitend voor gebruik bij de pediatrische populatie zijn ontwikkeld. Het hoofddoel van het PUMA-concept bestaat er dus in onderzoek naar bestaande producten te stimuleren. Dit programma werd ondersteund door EU-financiering via de EU-kaderprogramma's voor onderzoek en technologische ontwikkeling.

Tot dusver is echter slechts één PUMA verleend, en staan er enkele andere projecten op stapel.

Noch de sector, noch de academische netwerken hebben deze kans aangegrepen in de mate zoals volgens de verordening de bedoeling was. Blijkbaar werkt de stimulans van gegevens- en marktexclusiviteit niet voor deze producten, of worden de marktopportuniteiten in deze sector momenteel onvoldoende geacht om op te wegen tegen de inherente economische risico's van farmaceutische ontwikkeling. Onderzoekers verrichten geen proeven met geneesmiddelen die al jaren op de markt zijn. Bedrijven lijken te vrezen dat marktexclusiviteit artsen er niet van zal weerhouden om producten van de concurrentie te blijven gebruiken die dezelfde werkzame stof bevatten, bedoeld zijn voor volwassenen en goedkoper zijn, of dat vervanging door goedkopere vormen voor volwassenen bij de apotheken plaatsvindt. Bovendien staan de nationale regels voor prijszetting en terugbetaling in de lidstaten vaak niet toe dat het aanvullend onderzoek dat nodig is om de PUMA te verkrijgen, wordt beloond in prijsonderhandelingen[20].

Tegen deze achtergrond is het PUMA-concept er tot dusver niet in geslaagd om de aanvankelijke verwachtingen in te lossen.

Het EMA zal in de toekomst plannen voor pediatrisch onderzoek voor een PUMA aanvaarden die enkel bepaalde leeftijdsgroepen en dus niet de gehele pediatrische populatie bestrijken. Dit zou kunnen opwegen tegen enkele bezwaren die momenteel een grotere onderschrijving van het PUMA-concept beletten.

5.3. Geen effect op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen

Onderzoeken die werden verricht voordat de verordening werd aangenomen, hebben uitgewezen dat er een theoretische risico bestaat dat de vereisten voor onderzoek bij kinderen het algemene ontwikkelingsproces voor geneesmiddelen zouden kunnen verlengen[21]. De verordening heeft dit risico van meet af aan bezworen. Om vertragingen in de vergunning voor geneesmiddelen voor andere populaties te voorkomen, staat zij toe dat er opschortingen

---

[20] Zie de resultaten van de openbare raadpleging die de Commissie ter voorbereiding van dit verslag heeft gehouden.

[21] Cf. Werkdocument van de diensten van de Commissie. Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004. Uitgebreide effectbeoordeling (COM/2004/599/F).

worden verleend van de aanvang of voltooiing van alle of van een deel van de maatregelen in een plan voor pediatrisch onderzoek.

De ervaring wijst uit dat de opschorting een breed gebruikt instrument is, wat suggereert dat het risico van vertragingen in de verwerking van toepassingen voor volwassenen minimaal is. Er hebben zich enkele overgangsproblemen voorgedaan in gevallen waarin het programma voor volwassenen reeds was ingesteld toen de verordening in werking trad, maar deze kwesties zijn intussen blijkbaar opgelost.

Een zorg die aanvankelijk werd geuit, was dat bepaalde bedrijven afkerig zouden staan tegen de ontwikkeling van nieuwe indicaties, farmaceutische vormen en nieuwe wijzen van toediening op kleine markten en voor producten met een kleine omzet, om te voorkomen dat zij zich zouden moeten houden aan de pediatrische verplichting uit hoofde van artikel 8 van de verordening. Er is echter geen bewijs van een dergelijk effect. Bovendien kan ook worden aangevoerd dat de stimulans van een mogelijke verlenging van het ABC met zes maanden dit effect zou moeten neutraliseren, aangezien bedrijven er daardoor toe kunnen zijn gebracht om de voordelen van een uitbreiding van het assortiment grondiger te bestuderen, rekening houdend met de economische waarde van de pediatrische beloning.

Niettemin beweren belanghebbenden uit de sector dat de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in zeldzame gevallen is vertraagd of opgegeven met de verwachting of als gevolg van bijkomende kosten en vereisten in verband met de ontwikkeling van geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik. Globaal genomen is er echter geen bewijs dat de verordening aanmerkelijk negatieve effecten heeft gehad op producten voor andere populaties.

Wel wordt gevreesd dat de in verordening vastgelegde verplichtingen vertragingen kunnen veroorzaken bij de vergunning van producten die uitsluitend pediatrische indicaties hebben, omdat ze O&O en regelgevingsprocessen voor producten die al rechtstreeks voor kinderen bedoeld zijn, ingewikkelder zullen maken. De toegevoegde waarde van het indienen van een plan voor pediatrisch onderzoek in deze gevallen zal nader worden beoordeeld in het verslag van 2017.

5.4. De voordelen van bestaande informatie benutten

Voordat de Pediatrieverordening werd aangenomen, werd er sterk gespeculeerd over het aantal onderzoeken dat door farmaceutische ondernemingen zou worden ingediend in overeenstemming met de artikelen 45 en 46. Uit het feit dat de bevoegde overheden meer dan 18 000 onderzoeken hebben ontvangen, blijkt dat er binnen de bedrijven een grote hoeveelheid pediatrische informatie beschikbaar was.

Het is uiteraard zo dat niet alle ingediende informatie voldeed aan de moderne vereisten voor wetenschappelijke gegevens en klinisch onderzoek en dat het proces om deze informatie te beoordelen vrij lang zal duren en arbeidsintensief zal zijn.

Niettemin bleek dit programma, in vergelijking met het PUMA-concept, veel meer nuttige effecten te sorteren en was het ook een geslaagd initiatief voor de aanbeveling en toepassing van wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken van toegelaten producten. In haar openbare raadpleging noemde de Commissie de artikelen 45 en 46 de "verborgen juweeltjes" van de verordening.

Er blijft echter één schaduwzijde, namelijk de onwil van vergunninghouders om de samenvatting van de productkenmerken op vrijwillige basis bij te werken. De verordening omvat evenwel mechanismen om die terughoudendheid te overwinnen, aangezien zij de bevoegde autoriteiten de bevoegdheid verleent om de samenvatting rechtstreeks bij te werken en de vergunning voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te veranderen.

Bovendien zijn vergunninghouders in overeenstemming met artikel 23 van Richtlijn 2001/83/EG[22] en artikel 16 van Verordening (EG) nr. 726/2004[23] verplicht ervoor te zorgen dat de productinformatie up-to-date blijft met de actuele wetenschappelijke kennis. Ook al dient de voorkeur uit te gaan naar een aanpak om de medewerking van de bedrijven te krijgen, toch kan het nodig zijn om de handhavingsinstrumenten te gebruiken indien de bedrijven hun terughoudendheid niet overwinnen.

Over het algemeen zijn de vereisten van de artikelen 45 en 46 een doeltreffend en passend instrument gebleken voor de verzameling en beoordeling van bestaande pediatrische onderzoeken.

5.5. Klinische proeven bij kinderen

Algemeen wordt aangenomen dat de Pediatrieverordening zal leiden tot meer klinische proeven bij kinderen maar dat de doelstellingen ervan bereikt dienen te worden zonder dat kinderen aan onnodige klinische proeven worden onderworpen.

De jongste pediatrische leeftijdsgroepen, waaronder pasgeborenen, zijn bijzonder kwetsbaar. Het zal een voortdurende uitdaging blijven om een evenwicht te vinden tussen de therapeutische behoeften van deze leeftijdsgroepen en hun specifieke kwetsbaarheid wanneer wordt gekeken naar en beslist over de geschiktheid van bepaalde klinische proeven of de specifieke opzet van onderzoeken betreffende deze leeftijdsgroepen. Daarom worden er voortdurend inspanningen geleverd om alternatieven te onderzoeken, bv. het gebruik van extrapolatie, modellen en simulatietechnieken om het aantal proefpersonen zo laag mogelijk te houden. Het Comité pediatrie draagt actief bij tot de bevordering van de ontwikkeling en het gebruik van dergelijke alternatieven, waaronder niet-conventionele proefopzetten.

Een andere uitdaging is de vraag hoe dubbele proeven voor verschillende plannen voor pediatrisch onderzoek van verschillende aanvragers kunnen worden vermeden. Bedrijven die in gelijkaardige domeinen producten beginnen te ontwikkelen, kunnen door het goedgekeurde plan voor pediatrisch onderzoek verplicht zijn onderzoeken uit te voeren in vergelijkbare onderzoeksomstandigheden. Een aanpak waarbij bedrijven samenwerken zou weliswaar zeer wenselijk zijn - en is in zeldzame gevallen gerealiseerd - maar dit botst vaak op de begrijpelijke terughoudendheid van bedrijven om in de eerste fases van de productontwikkelings gegevens uit te wisselen met hun concurrenten en deel te nemen aan directe vergelijkingen. Deze situatie zou kunnen leiden tot concurrentie tussen bedrijven bij het zoeken naar onderzoekers en onderzoeksdeelnemers en tot dubbele proeven die uit wetenschappelijk en ethisch oogpunt onnodig zijn.

Het Comité pediatrie kan bedrijven vrijstellen van de vereisten voor pediatrische proeven wanneer het specifieke geneesmiddel geen aanzienlijk therapeutisch voordeel oplevert ten opzichte van de bestaande behandeling voor pediatrische patiënten, ook als het product al is toegelaten (artikel 11). Deze mogelijkheid vormt echter geen oplossing in de vroege stadia van de productontwikkeling wanneer het Comité moet zorgen voor gelijke behandeling en een niet-discriminerende aanpak.

Dergelijke onnodige proeven kunnen worden vermeden door transparant te communiceren over lopende en voltooide proeven. De situatie wordt van nabij gevolgd.

---

[22] Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

[23] Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau, PB L 136 van 30.4.2004, blz.1.

Tot slot is het in het belang van de EU dat pediatrische proeven die uit plannen voor pediatrisch onderzoek voortvloeien in de EU worden verricht. Dat heeft niet zozeer te maken met de normen die worden gehanteerd tijdens het verrichten van een proef, aangezien klinische proeven die buiten de EU worden verricht, moeten voldoen aan de ethische en wetenschappelijke vereisten van de EU-bepalingen inzake klinisch onderzoek[24], als wel met het feit dat onderzoeken in de EU de patiënten daar al snel toegang kunnen verschaffen tot innoverende geneesmiddelen. Tot dusver zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar over de verhouding tussen pediatrische proeven die binnen respectievelijk buiten de EU zijn verricht. In het licht van de verbeterde functionaliteiten van de EudraCT-databank valt het echter te verwachten dat er in 2017 meer gegevens beschikbaar zullen zijn voor het tweede verslag.

5.6. Het nieuws bekendmaken — nieuwe informatie bij de patiënten en gezondheidswerkers krijgen

De verordening kan pas een succes genoemd worden als de gegevens over het gebruik van een specifiek product bij de pediatrische populatie niet alleen worden verzameld, maar vervolgens ook op passende wijze worden meegedeeld aan kinderartsen en door die artsen tijdens hun dagelijks werk ten behoeve van de patiënten worden gebruikt.

In dit verband suggereren enkele in de medische literatuur gepubliceerde onderzoeken dat artsen de feitelijke omvang van het off-label voorschrijven van geneesmiddelen voor volwassenen aan kinderen niet onderkennen. Bovendien wordt gesteld dat de voorschrijfgewoonten van artsen vaak sterk beïnvloed worden door persoonlijke ervaring en in mindere mate door empirisch onderbouwde gegevens over pediatrische geneesmiddelen[25].

Deze onderzoeken houden bij hun veralgemeningen wellicht geen rekening met de heterogeniteit van de gezondheidswerkers, die hiervoor naargelang hun werkomgeving en specifieke specialisatie in zeer verschillende mate open staan. Tegelijkertijd kunnen dergelijke opmerkingen wijzen op een groot obstakel dat de verwezenlijking van de doelstelling van de Pediatrieverordening in de weg staat.

De nationale bevoegde autoriteiten en de organisaties voor gezondheidswerkers lijken in een goede positie te verkeren om passende manieren te bedenken die een vlotte informatiestroom verzekeren. Enkele lidstaten hebben al een aantal instrumenten vastgesteld om efficiënt en doeltreffend met gezondheidswerkers te communiceren, bv. door middel van periodieke vergaderingen, systemen die informatie verspreiden via internet of nationale formularia.

5.7. Zijn de lasten groter dan de beloningen?

Het lijdt geen twijfel dat de Pediatrieverordening een aanzienlijke extra belasting vormt voor farmaceutische ondernemingen, met haar verplichtingen betreffende onderzoek naar producten voor gebruik bij kinderen. Deze aanpak werd echter ingevoerd omdat de krachten op de markt alleen ontoereikend waren om afdoend onderzoek te stimuleren.

De verordening vereist dat bedrijven in een vroeg stadium van de productontwikkeling plannen voor pediatrisch onderzoek indienen. Het onderzoek naar werkzame stoffen kan in latere stadia echter worden stopgezet als verder onderzoek aantoont dat er geen mogelijkheden zijn met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van het product. Voor elk succesvol toegelaten geneesmiddel zijn er tal van andere die de eindstreep niet halen.

---

[24] Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

[25] Vijfjarig verslag aan de Europese Commissie (zie voetnoot 3), blz. 41.

Dat betekent dat niet alle goedgekeurde plannen voor pediatrisch onderzoek zullen worden voltooid, omdat bedrijven kunnen beslissen om de bijbehorende ontwikkeling van een geneesmiddel voor volwassenen stop te zetten. Het is nog te vroeg voor betrouwbare statistieken die de verhouding laten zien tussen voltooide en onvoltooide plannen voor pediatrisch onderzoek, maar in de huidige context zullen niet alle goedgekeurde plannen uiteindelijk uitmonden in een goedgekeurd geneesmiddel met een pediatrische indicatie.

Dat betekent dat er soms onnodige inspanningen worden geleverd om plannen voor pediatrisch onderzoek op te stellen en door te lichten. In welke mate dit wordt gecompenseerd door het voordeel van vroegtijdige indiening, dat ervoor zorgt dat de ontwikkeling van het pediatrische geneesmiddel vlot in de algemene productontwikkeling past, moet verder worden nagegaan.

Een ander punt van bezorgdheid is het grote aantal wijzigingen in plannen voor pediatrisch onderzoek. De cijfers lijken erop te wijzen dat nagenoeg alle plannen ten minste eenmaal moeten worden aangepast. Tegen de achtergrond van het concept hoeft dat echter niet te verrassen, in het licht van de vroegtijdige indiening van plannen voor pediatrisch onderzoek, het feit dat de ontwikkeling van geneesmiddelen voor volwassenen en voor kinderen veel tijd in beslag neemt en dat er veel opschortingen worden verleend. Een O&O-plan moet vaak worden aangepast of gewijzigd om rekening te houden met de eerste resultaten. Aanwervingsproblemen of noodzakelijke aanpassingen van de onderzoeksopzet kunnen ook aanleiding geven tot wijzigingen. Hoewel erkend wordt dat ingrijpende wijzigingen of aanpassingen aan het plan met het Comité pediatrie moeten worden besproken, is dit minder vanzelfsprekend voor kleinere wijzigingen. In dit verband is er herhaaldelijk kritiek gekomen op de gedetailleerdheid die door het EMA wordt vereist. De voorbije vijf jaar hebben het EMA en het Comité pediatrie van het EMA inspanningen geleverd om het plan te versoepelen zodat er wat speelruimte ontstaat om rekening te kunnen houden met onzekerheden in verband met bepaalde parameters van een proef.

De Commissie is in elk geval van plan haar mededeling over de vorm en inhoud van aanvragen voor de goedkeuring of wijziging van een plan voor pediatrisch onderzoek te herzien om rekening te houden met de opgedane ervaring, waaronder het grote aantal wijzigingsaanvragen.

Positief is alvast dat bedrijven aanvragen indienen voor de beloningen waarin de verordening voorziet - voornamelijk de verlenging van het aanvullend beschermingscertificaat met zes maanden - en die zijn ingevoerd om de bijkomende lasten te ondervangen. De economische waarde van de beloning hangt af van de omzet van het betrokken product. In het geval van kassuccesproducten kan het om aanzienlijke bedragen gaan, terwijl het effect voor nicheproducten klein is.

In het verslag van 2017 zal een grondige evaluatie van de economische effecten worden opgenomen. Zo kunnen er besluiten worden genomen over het evenwicht tussen lasten en beloningen, en de voordelen voor de volksgezondheid.

6. VOORUITZICHTEN — EN ZE LEEFDEN NOG LANG EN GELUKKIG?

De titel van dit verslag is 'Betere geneesmiddelen voor kinderen — Van concept naar werkelijkheid'. Op grond van bovenstaande evaluatie zouden de lezers kunnen suggereren dat het passender is om daar een vraagteken bij te plaatsen. Het is duidelijk nog veel te vroeg om hier een definitieve uitspraak over te doen. Meer dan vijf jaar ervaring is nog onvoldoende. Er moet meer tijd overheen gaan en nog meer ervaring worden opgedaan voordat de werkelijke effecten van de verordening op de gezondheid van kinderen duidelijk zullen worden.

Er zijn echter bemoedigende tekenen. De ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen is integraler deel gaan uitmaken van de algemene ontwikkeling van geneesmiddelen in de EU. Er is een aantal nieuwe producten met pediatrische indicaties en leeftijdsgebonden farmaceutische vormen toegelaten en beschikbaar gesteld voor patiënten. Het grote aantal goedgekeurde plannen voor pediatrisch onderzoek wijst erop dat er nog andere producten op stapel staan.

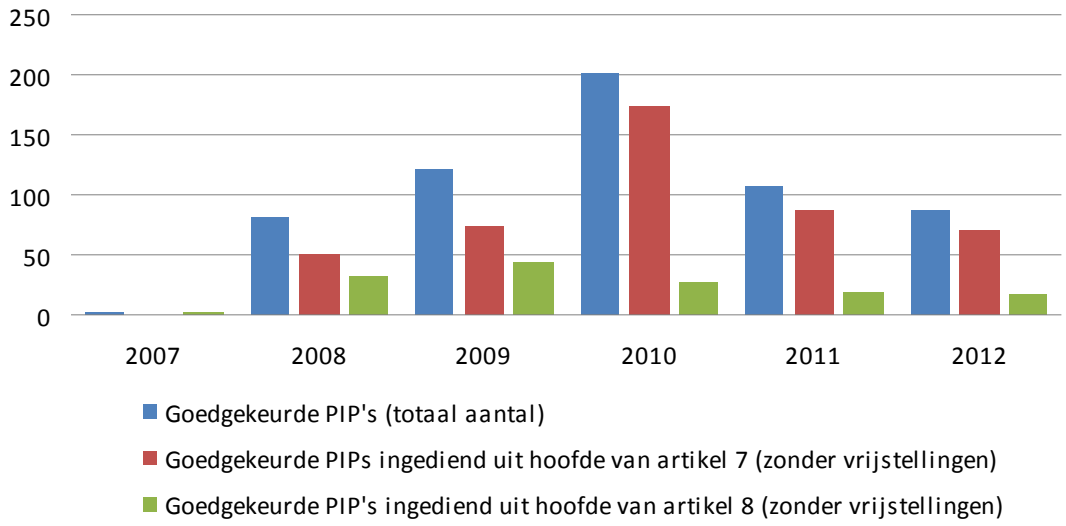
Het zou echter verkeerd zijn om te verwachten dat de verordening alle problemen kan oplossen. Zij is wel belangrijke katalysator die de situatie van jonge patiënten verbetert.

Tot slot zijn er de voorbije vijf jaar ook enkele zwakke punten en tekortkomingen aan het licht gekomen. De effecten daarvan op de algemene prestaties van de verordening moeten van dichtbij worden gevolgd. Op basis van de hierboven geschetste maatregelen is de Commissie voornemens om de huidige tenuitvoerlegging samen met het EMA nauwkeuriger af te stemmen.

Ook al zijn betere geneesmiddelen voor kinderen nog geen realiteit, toch dienen alle belanghebbenden ernaar te streven dat dit stukje wetgeving het welzijn van kinderen verbetert, zodat wij ons in het verslag van 2017 niet meer moeten afvragen of er een vraagteken achter de titel van het verslag moet worden geplaatst, maar wel of dat geen uitroepteken moet zijn!

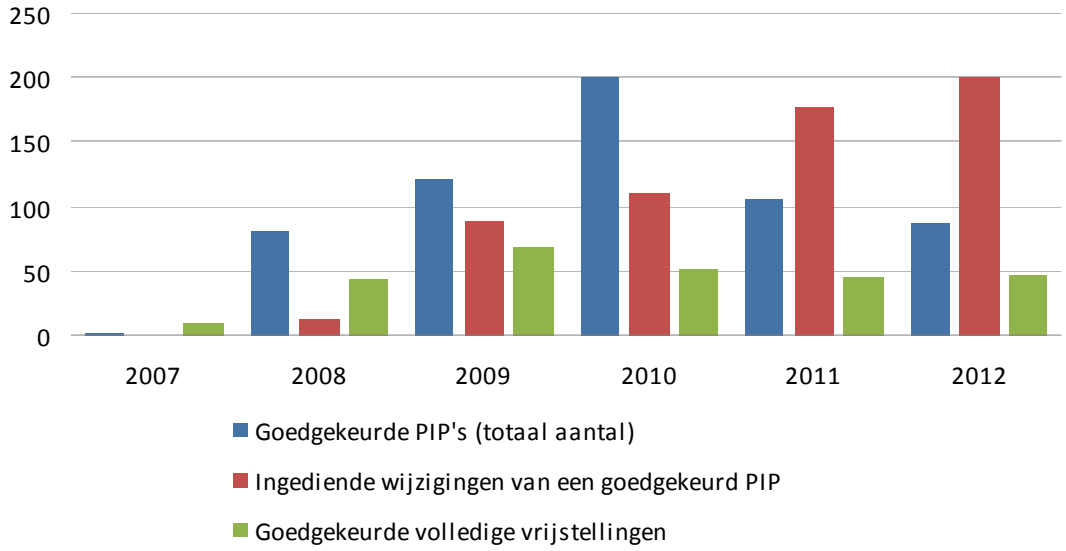
BIJLAGE I — Cijfers en tabellen

Tabel 1: Goedgekeurde plannen voor pediatrisch onderzoek (PIP's) 2007-2012



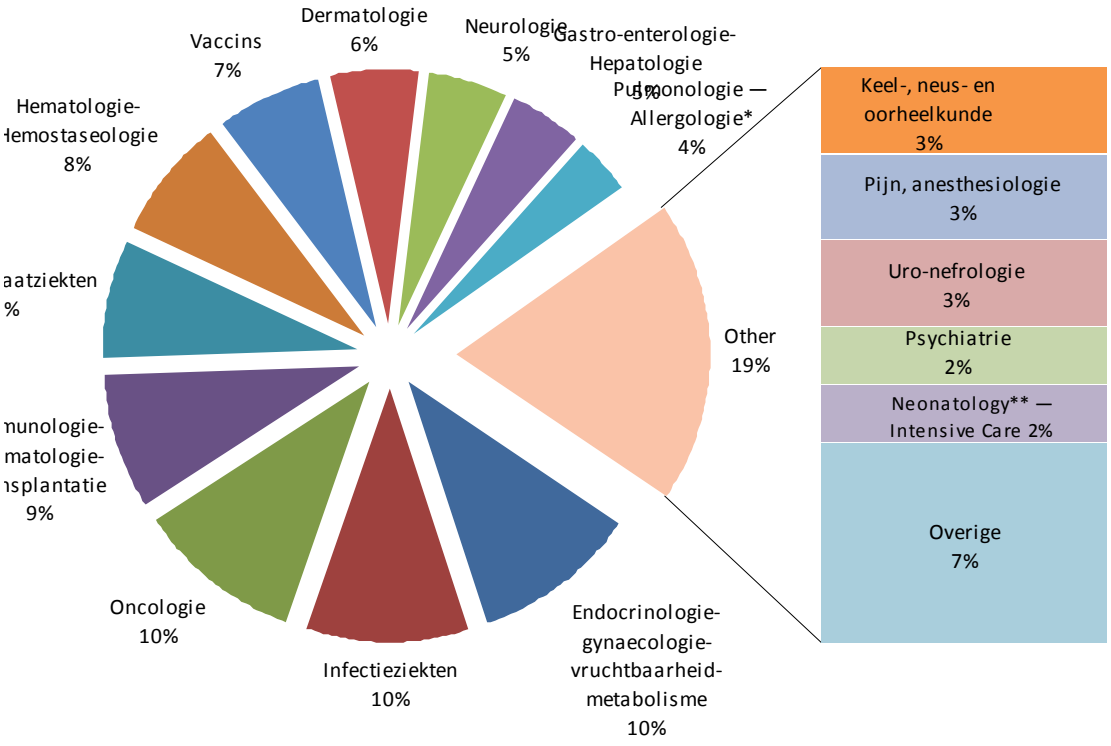
Bron: Databank pediatrie van het EMA. De cijfers over goedgekeurde PIP's stemmen overeen met EMA-besluiten.

Tabel 2: Goedgekeurde plannen voor pediatrisch onderzoek (PIP's) vergeleken met volledige vrijstellingen en wijzigingen 2007-2012



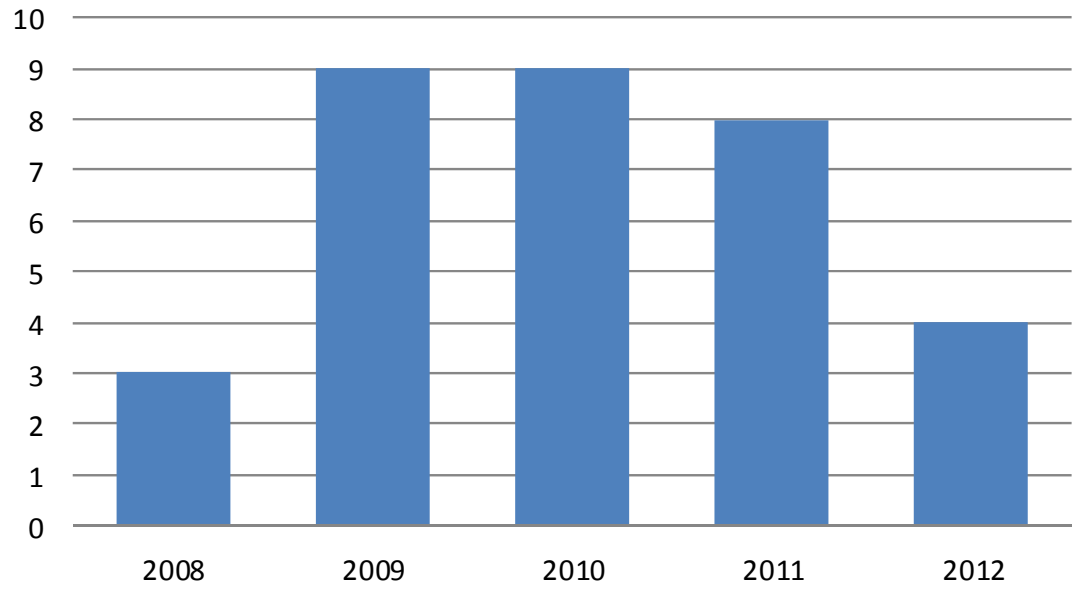
Bron: Databank pediatrie van het EMA. De aantallen betreffende goedgekeurde PIP's en vrijstellingen stemmen overeen met EMA-besluiten.

Tabel 3: Therapeutische domeinen die door de plannen voor pediatrisch onderzoek worden bestreken (2007-2011)



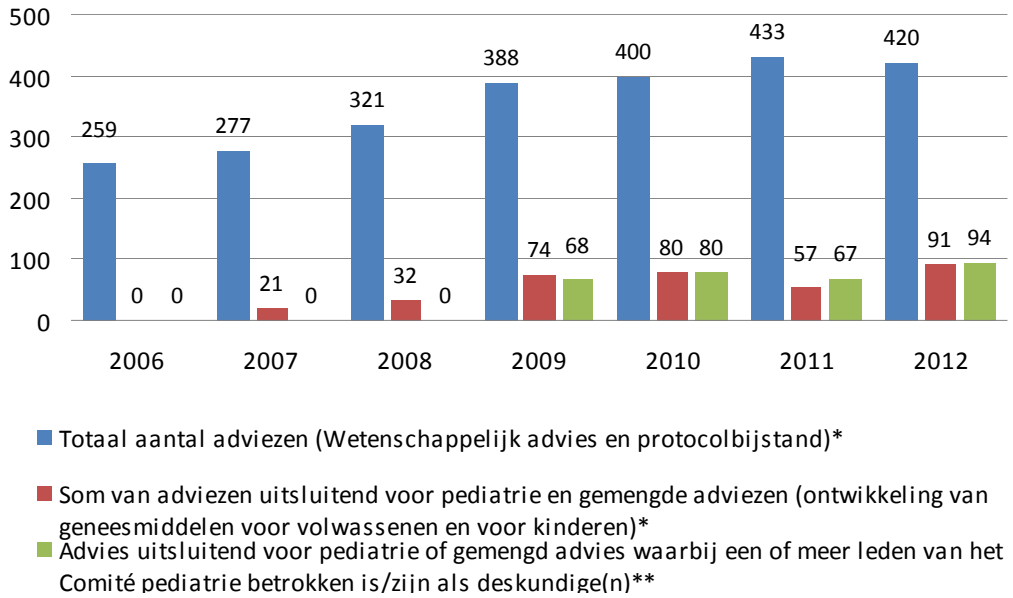
Bron: Databank pediatrie van het EMA. * Met uitzondering van allergenen. ** Toepassingen uitsluitend voor gebruik bij pasgeborenen.

Tabel 4: Aantal nalevingsadviezen dat jaarlijks door het Comité pediatrie is goedgekeurd



Bron: Databank pediatrie van het EMA.

Tabel 5: Wetenschappelijk advies en protocolbijstand, waaronder follow-up (verstrekt door de Werkgroep wetenschappelijk advies van het EMA en het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, per jaar)



Bron: Databanken van het EMA. * Jaar van adviesbrief. ** Jaar van begin van procedure.

Tabel 6: Pediatrische klinische proeven volgens jaar van vergunning

	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**
Pediatrische proeven (aantal)	254	316	355	342	404	379	334	332
Pediatrische proeven die deel uitmaken van een goedgekeurd PIP*	2	1	2	6	16	30	76	76
Percentage pediatrische proeven die deel uitmaken van een goedgekeurd PIP*	1 %	0 %	1 %	2 %	4 %	8 %	23 %	23 %
Totaal aantal proeven (volwassenen en/of kinderen)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Percentage pediatrische proeven	8 %	8 %	7 %	8 %	9 %	10 %	9 %	9 %

Bron: EudraCT Data Warehouse met behulp van een vooraf bepaalde query op 6 maart 2013. Wanneer het om meer dan een lidstaat gaat, is alleen de eerste toegelaten proef geteld.

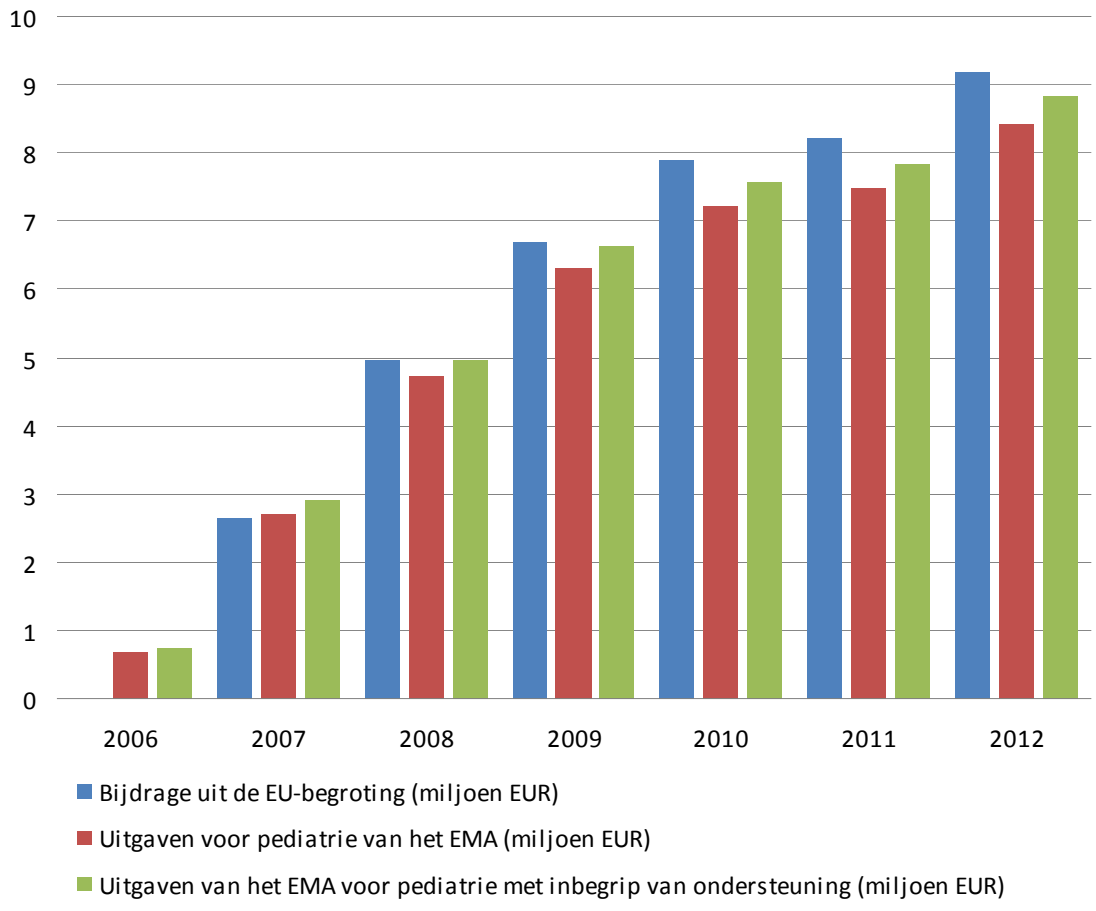
* Deze deelinformatie vereist dat opdrachtgevers gebruikmaken van een aanvraagformulier voor klinische proeven dat pas in november 2009 beschikbaar was, voor gebruik met versie 8 van EudraCT (beschikbaar vanaf 2011).

Tabel 7: Aantal in klinische proeven ingeschreven kinderen

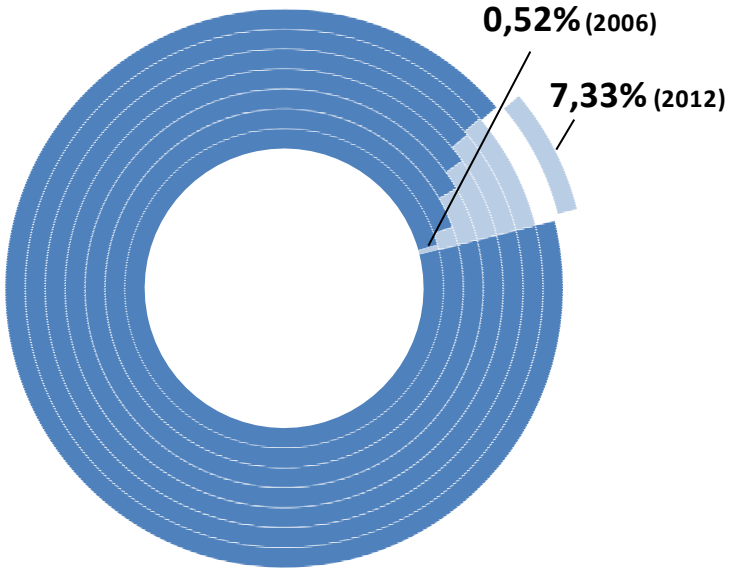
Aantal proefpersonen	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Premature pasgeborenen	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Pasgeborenen	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Zuigelingen en peuters	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Kinderen	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Adolescenten	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Totaal van bovenstaande	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Referentie: aantal pediatrische proeven	316	355	342	404	379	334	332

Bron: EudraCT Data Warehouse met behulp van een vooraf bepaalde query op 6 maart 2013, aangepast door uitsluiting van onderzoeken naar "immunologische geneesmiddelen".

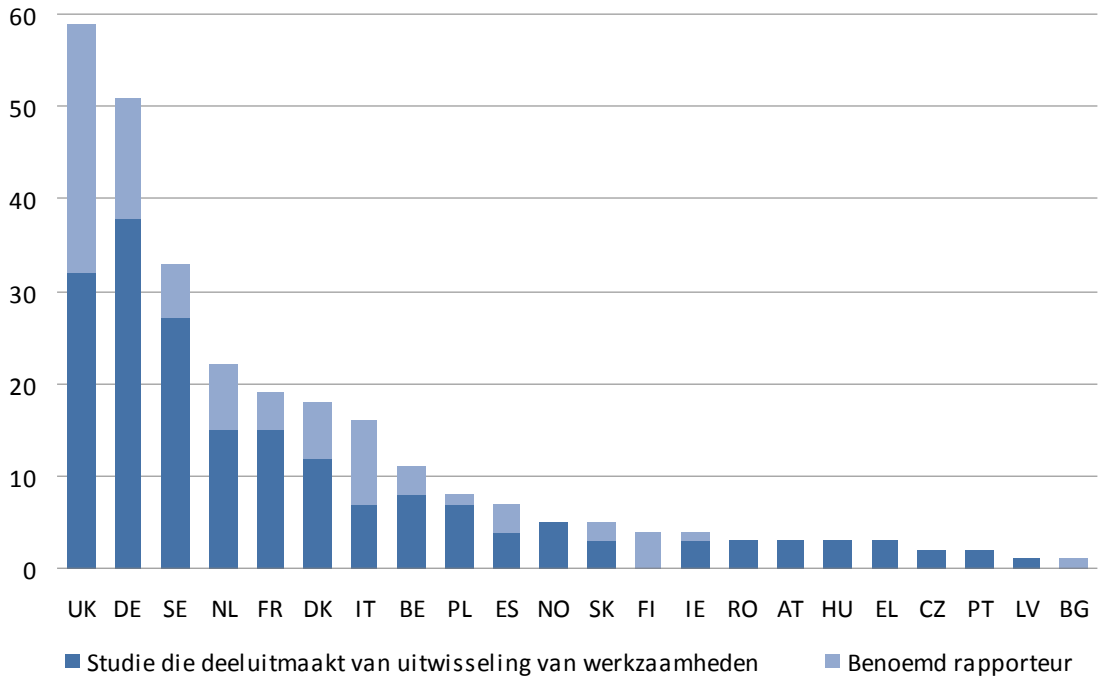
Tabel 8: Bijdrage uit de EU-begroting voor de Pediatrieverordening en uitgaven van het EMA



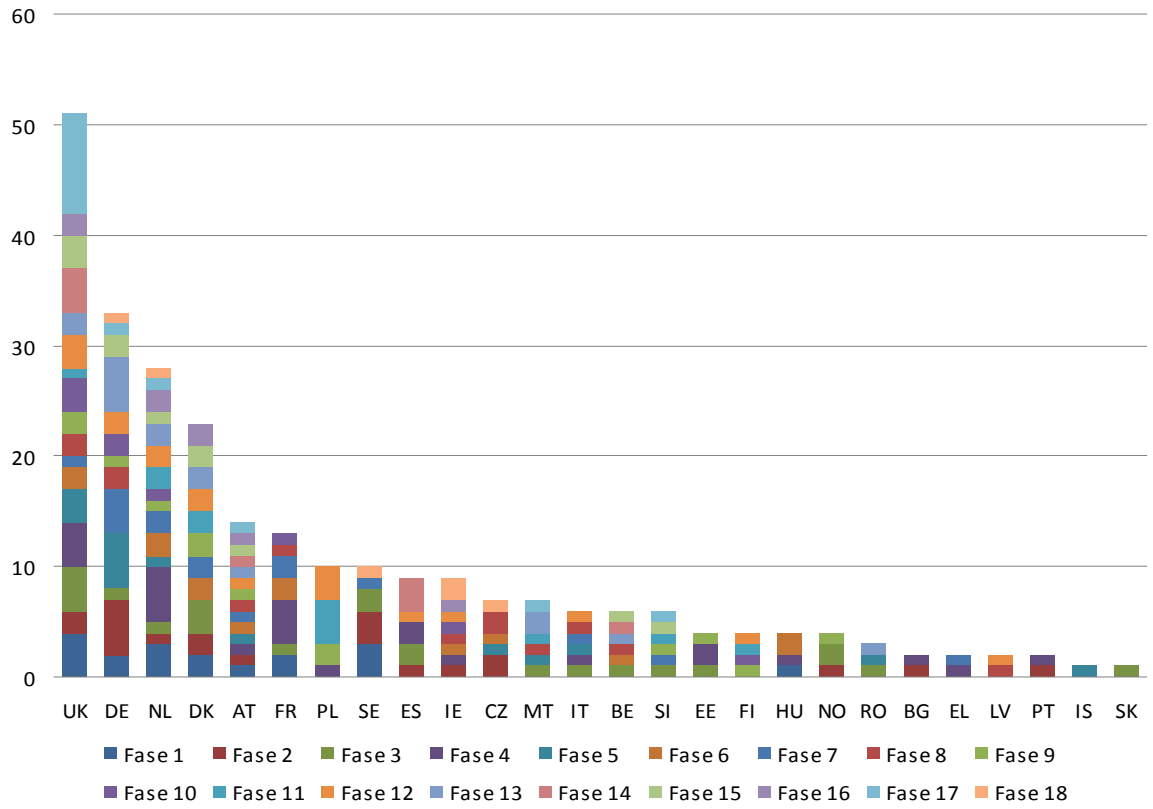
Tabel 9: Percentage personele middelen van het Europees Geneesmiddelenbureau die werkzaam zijn op het gebied van pediatrie van 2006 (binnenste cirkel) tot 2012 (buitenste cirkel)



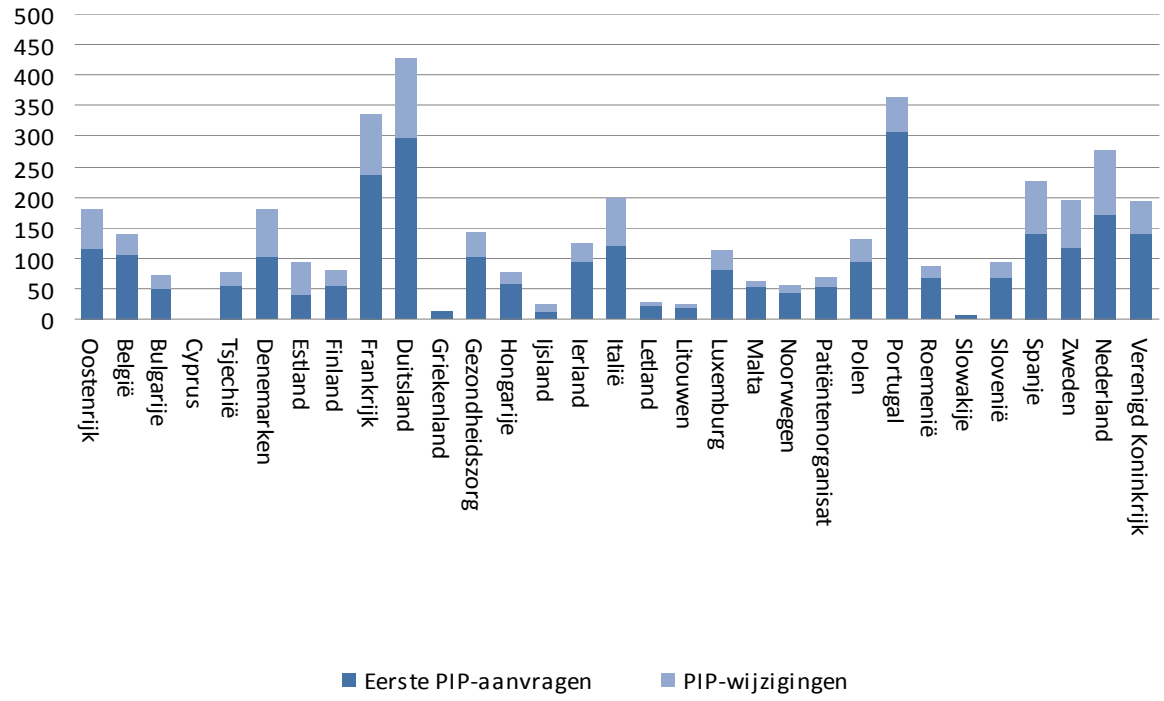
Tabel 10: Lidstaten die optreden als rapporteur voor de beoordeling van in overeenstemming met artikel 46 ingediende onderzoeken (procedures voor uitwisseling van werkzaamheden op het vlak van pediatrie)



Tabel 11: Lidstaten die optreden als rapporteur voor de beoordeling van in overeenstemming met artikel 45 ingediende onderzoeken (procedures voor uitwisseling van werkzaamheden op het vlak van pediatrie)



Tabel 12: Lidstaten die optreden als rapporteur/uitvoerder van collegiale toetsing betreffende de procedures van het Comité pediatrie van het EMA (eerste PIP/vrijstelling of wijziging van een goedgekeurd PIP)



BIJLAGE II — Gedetailleerde inventaris van centraal toegelaten geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik sinds de inwerkingtreding van de Pediatrieverordening

Tabel 13: Sinds 2007 centraal toegelaten geneesmiddelen die een pediatrische indicatie omvatten

Werkzame stof(fen)	Handels-benaming	Jaar van toelating	Moest bij eerste vergunning voldaan zijn aan de Pediatrie-verordening?	Is de indicatie uitsluitend voor pediatrie of "gemengd" (volwassenen en pediatrie)?
Retapamuline	Altargo	2007	Nee	Gemengd
Nelarabine	Atriance	2007	Nee	Gemengd
Humaan papillomavirus-vaccin [typen 16, 18]	Cervarix	2007	Nee	Gemengd
Hydroxocobalamine	Cyanokit	2007	Nee	Gemengd
Idursulfase	Elaprase	2007	Nee	Gemengd
Gadoversetamide	Optimark	2007	Nee	Gemengd
Watervrij betaïne	Cystadane	2007	Nee	Gemengd
Stiripentol	Diacomit	2007	Nee	Uitsluitend pediatrisch
Mecasermine	Increlex	2007	Nee	Uitsluitend pediatrisch
Rufinamide	Inovelon	2007	Nee	Gemengd
Hydroxycarbamide	Siklos	2007	Nee	Gemengd
Humaan normaal immunoglobuline (ivig)	Flebogamma DIF	2007	Nee	Gemengd
Fluticasonfuroaat	Avamys	2008	Nee	Gemengd
Humaan normaal immunoglobuline	Privigen	2008	Nee	Gemengd
Lacosamide	Vimpat	2008	Nee	Gemengd
Micafungine	Mycamine	2008	Nee	Gemengd
Sapropterine	Kuvan	2008	Nee	Gemengd
Sugammadex	Bridion	2008	Nee	Gemengd
Tocofersolan d-alfa-tocoferyl-polyethyleenglycol succinaat	Vedrop	2009	Nee	Uitsluitend pediatrisch
Mifamurtide	Mepact	2009	Nee	Gemengd
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	Nee	Gemengd
Tacrolimus	Modigraf	2009	Nee	Gemengd
Pneumokokkenpoly-saccharide conjugaatvaccin (geadsorbeerd)	Synflorix	2009	Nee	Uitsluitend pediatrisch
Canakinumab	Ilaris (PIP nog niet voltooid)	2009	Ja	Gemengd
Pneumokokkenpoly-saccharide conjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)	Prevenar 13 (PIP nog niet voltooid)	2009	Ja	Uitsluitend pediatrisch
Meningokokken Groep A, C, W135 en Y geconjugeerd vaccin	Menveo	2010	Ja	Gemengd
Velaglucerase alfa	Vpriv (PIP nog niet voltooid)	2010	Ja	Gemengd
Influenzavaccin (levend verzwakt, nasaal)	Fluenz (Vrijstelling)	2011	Ja*	Uitsluitend pediatrisch
C1-remmer, humaan	Cinryze (PIP	2011	Ja	Gemengd

Werkzame stof(fen)	Handels-benaming	Jaar van toelating	Moest bij eerste vergunning voldaan zijn aan de Pediatrie-verordening?	Is de indicatie uitsluitend voor pediatrie of "gemengd" (volwassenen en pediatrie)?
	nog niet voltooid)			
Dihydroartemisinine / piperaquinetratra-fosfaat	Eurartesim (PIP nog niet voltooid)	2011	Ja	Gemengd
Midazolam	Buccolam	2011	Ja (PUMA)	Uitsluitend pediatrisch
Everolimus	Votubia (PIP nog niet voltooid)	2011	Ja	Gemengd
Tobramycine	Tobi Podhaler (PIP nog niet voltooid)	2011	Ja	Gemengd
Nomegestrol / estradiol	Ioa, Zoely	2011	Ja	Gemengd
Colistimethaatnatrium	Colobreathe	2012	Ja	Gemengd
Mercaptopurine	Xaluprine	2012	Nee	Gemengd
Catridecacog	NovoThirteen	2012	Ja	Gemengd
Efavirenz	Efavirenz Teva	2012	Nee	Gemengd
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Ja	Gemengd
Desloratadine	Desloratadine ratiopharm	2012	Nee	Gemengd
Desloratadine	Desloratadine Actavis	2012	Nee	Gemengd
Perampanel	Fycompa	2012	Ja	Gemengd

Tabel 14: Lijst van centraal toegelaten geneesmiddelen waarvan de therapeutische indicatie werd uitgebreid tot of aangepast voor de pediatrische populatie

Werkzame stof(fen)	Handels-benaming	Datum	Voorwerp van de uitbreiding
Levetiracetam	Keppra	2007/ 2009	Uitbreiding van de indicatie met opname van adjuvante therapie voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische (PGTC) aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie; Uitbreiding van indicatie met opname van adjuvante therapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand tot <4 jaar oud
Pneumokokken-saccharide conjugaatvaccin, geadsorbeerd	Prevenar	2007	Uitbreiding van de indicatie met opname van nieuwe informatie betreffende de werkzaamheid tegen ziekten veroorzaakt door de serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F van Streptococcus pneumoniae in otitis media; Uitbreiding van de indicatie van actieve immunisatie tegen bacteriëmische pneumonie met actieve immunisatie tegen pneumonie
Infliximab	Remicade	2007	Uitbreiding van de indicatie met opname van de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij kinderen en adolescenten van 6-17 jaar
Darbepoetin alfa	Aranesp	2007	Uitbreiding van de indicatie voor CNI-patiënten, wat het gebruik van Nespo beperkte tot pediatrische patiënten ≥ 11 jaar

Werkzame stof(fen)	Handels-benaming	Datum	Voorwerp van de uitbreiding
Fosamprenavir	Telzir	2007	Uitbreiding van de indicatie van Telzir in combinatie met ritonavir voor de behandeling van met humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) geïnfecteerde volwassenen in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen naar pediatrische populaties
Lamivudine / zidovudine	Combivir	2007	Uitbreiding van de indicatie met opname van pediatrische patiënten en vervanging van filmomhulde tabletten door filmomhulde tabletten met een breukgleuf
Desloratadine	Aerius	2007	Uitbreiding van indicatie van "chronische idiopathische urticaria" naar "urticaria"
Insuline glulisine	Apidra	2007	Uitbreiding van de indicatie met opname van kinderen van 6 jaar en ouder op basis van de resultaten van twee pediatrische onderzoeken
Humaan papillomavirusvaccin [typen 6, 11, 16, 18] (recombinant, geadsorbeerd)	Gardasil	2008	Uitbreiding van indicatie met opname van de preventie van hooggradige vaginale dysplastische laesies (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Uitbreiding van indicatie met opname van behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar. Uitbreiding van indicatie met opname van behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij de pediatrische populatie in de leeftijd van 4 tot en met 12 jaar.
Caspofungine	Cancidas	2008	Uitbreiding van de indicatie met opname van de pediatrische populatie
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Uitbreiding van indicatie met opname van de behandeling van chronische, ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën; Uitbreiding van indicatie met opname van een lagere leeftijdsgroep voor polyarticulaire juveniele idiopathische artritis "vanaf 4 jaar" tot "vanaf 2 jaar"
Miglustaat	Zavesca	2009	Uitbreiding van indicatie met opname van de behandeling van progressieve neurologische manifestaties bij volwassenen en kinderen met de ziekte van Niemann-Pick type C
Tacrolimus	Protopic	2009	Uitbreiding van indicatie naar 'onderhoudsbehandeling' na voltooiing van een onderzoek bij volwassen patiënten en een onderzoek bij kinderen
Tipranavir	Aptivus	2009	Uitbreiding van indicatie met opname van de behandeling van hiv 1-infectie bij uitgebreid voorbehandelde adolescenten van 12 jaar of ouder met virus dat resistent is tegen meerdere proteaseremmers.
Omalizumab	Xolair	2009	Uitbreiding van indicatie naar kinderen van 6 tot < 12 jaar als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met allergisch astma.
Aripiprazol	Abilify	2009	Uitbreiding van indicatie met opname van de behandeling van schizofrenie bij jongeren van 15 jaar en ouder
Peginterferon-alfa-2b	PegIntron	2009	Uitbreiding van indicatie van de combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b en ribavirine naar de pediatrische populatie

Werkzame stof(fen)	Handels-benaming	Datum	Voorwerp van de uitbreiding
Ribavirine	Rebetol	2009	Uitbreiding van indicatie van de combinatietherapie met peginterferon-alfa-2b en ribavirine naar de pediatrische populatie
Abatacept	Orencia	2010	Uitbreiding van indicatie met opname van de behandeling van matige tot ernstige actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij jonge patiënten van 6 jaar en ouder met een ontoereikende respons op andere DMARD's inclusief ten minste één TNF-remmer
Atazanavirsulfaat	Reyataz	2010	Uitbreiding van indicatie voor Reyataz-capsules met opname van de behandeling van hiv-geïnfecteerde kinderen en adolescenten ouder dan 6 jaar in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
Mazelen-bof-rubellavaccin (levend)	M-M-RVAXPRO	2010	Uitbreiding van indicatie met opname van toediening aan gezonde kinderen vanaf 9 maanden
Stikstofmonoxide	Inomax	2011	Uitbreiding van indicatie met opname van de behandeling van peri- en postoperatieve pulmonale hypertensie bij kinderen in samenhang met hartchirurgie
Tenofovir disoproxil fumaraat	Viread	2011	Wijziging van indicatie op basis van de resultaten van een veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek bij adolescenten van 12 tot en met 18 jaar oud die ervaring hebben met de behandeling
Paliperidon	Invega	2011	Uitbreiding van indicatie met opname van de behandeling van psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornis
Sildenafil	Revatio	2011	Uitbreiding van indicatie bij pediatrische patiënten van 1 tot en met 17 jaar oud met pulmonale arteriële hypertensie
Humaan normaal immunoglobuline (ivig)	Kiovig	2011	Uitbreiding van indicatie met opname van behandeling van multifocale motorische neuropathie en hypogammaglobulinemie bij patiënten na allogene hematopoïetische-stamceltransplantatie bij volwassenen en kinderen
Tocilizumab	Roactemra	2011	Uitbreiding van indicatie met opname van behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis bij patiënten van 2 jaar en ouder, bij wie de vorige therapie met niet-steroïde ontstekingsremmers en systemische corticoïden niet is aangeslagen
Pneumokokken-polysaccharide conjugaatvaccin (geadsorbeerd)	Synflorix	2011	Uitbreiding van indicatie om de hoogste leeftijdsgrens van zuigelingen en kinderen van 2 jaar naar 5 jaar op te trekken
Insuline detemir	Levemir	2011	Uitbreiding van indicatie als aanvullende therapie bij de behandeling met liraglutide; Uitbreiding van indicatie naar kinderen van 2-5 jaar
Eculizumab	Soliris	2011	Uitbreiding van indicatie met opname van atypisch hemolitisch-uremisch syndroom (aHUS). In punt 4.2 werd ook een aanvullende vaccinatie- en antibiotische profylactische aanbeveling toegevoegd voor de behandeling van aHUS bij volwassenen en kinderen
Humaan papillomavirusvaccin [typen 16, 18] (recombinant, met adjuvans, geadsorbeerd)	Cervarix	2011	Uitbreiding van indicatie naar kinderen vanaf 9 jaar

Werkzame stof(fen)	Handels-benaming	Datum	Voorwerp van de uitbreiding
Etanercept	Enbrel	2012	Uitbreiding van de indicatie juveniele idiopathische artritis (JIA) met opname van kinderen en adolescenten met uitgebreide oligoarticulaire JIA vanaf de leeftijd van 2 jaar, kinderen en adolescenten met enthesitis-gerelateerde artritis vanaf 12 jaar, en kinderen en adolescenten met artritis psoriatica vanaf 12 jaar
Vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella (levend)	Proquad	2012	Uitbreiding van leeftijdsbereik bij de indicatie tot kinderen vanaf 9 maanden oud onder bijzondere omstandigheden, namelijk in geval van uitbraak

Raadpleeg bijlage II van het vijfjaarlijks verslag aan de Europese Commissie van het EMA voor een uitvoeriger inventaris, met informatie over nationaal toegelaten geneesmiddelen en nieuwe wijzen van toediening of nieuwe farmaceutische vormen.

BIJLAGE III — Lijst van gefinancierde projecten

Lijst van projecten betreffende niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen die door de Europese Commissie zijn gefinancierd via het EU-kaderprogramma gezondheid: resultaten domein 4.2, niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen, uitnodigingen 2, 3, 4 en 5

- HEALTH.2007-4.2-1 Niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen aanpassen aan de specifieke behoeften van pediatrische populaties.
- HEALTH.2009-4.2-1 Niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen aanpassen aan de specifieke behoeften van pediatrische populaties.
- HEALTH.2010.4.2-1 Niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen voor kinderen. FP7-HEALTH-2010-single-stage.
- HEALTH.2010.4.2-2 Internationaal pediatrisch initiatief. Expertisenetwerk
- HEALTH.2011.4.2-1 Door onderzoekers aangestuurde klinische proeven op niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen voor kinderen.

Tabel 15: Gefinancierde projecten betreffende niet met een octrooi beschermde geneesmiddelen (met begin vanaf 1 januari 2012) en goedgekeurde PIP's, indien beschikbaar.

Nr.	Acroniem	Begin-jaar	Doelstellingen	Goed-gekeurd PIP
1	KIEKIDS	2011	Ontwikkeling van een innovatieve, aan de leeftijd aangepaste, flexibele en veilige pediatrische formulering van **ethosuximide** voor de behandeling van het gebrek aan deze stof en van myoclonische epilepsie bij kinderen	N.v.t.
2	NEO-CIRC	2011	Gegevens verschaffen over de veiligheid en werkzaamheid van **dobutamine** om preklinische studies te verrichten, biomerker(s) van hypotensie te ontwikkelen en een formulering voor pasgeborenen aan te passen	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Een formulering voor pasgeborenen ontwikkelen van **hydrocortisone** voor de behandeling van aangeboren en verworven nierinsufficiëntie en voor gebruik bij oncologie (hersentumoren en leukemie)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Een infrastructuurmatrix toepassen om de ontwikkeling en het veilige gebruik van geneesmiddelen bij kinderen te stimuleren en te vergemakkelijken	N.v.t.
5	DEEP	2011	De farmacokinetica (FK) & farmacodynamiek (FD) evalueren van **deferipron** bij kinderen van 2-10 jaar om een goedgekeurd plan van pediatrisch onderzoek op te stellen dat voor regelgevingsdoeleinden kan worden gebruikt	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	De FK & FD van azithromycine evalueren tegen ureaplasma en in BPD bij pasgeborenen	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, FK, FD van **adrenaline** en **dopamine** bij de beheersing van neonatale hypotensie bij premature baby's en ontwikkeling en aanpassing van een formulering van	N.v.t. / EMEA-001105-PIP01-10

Nr.	Acroniem	Begin-jaar	Doelstellingen	Goed-gekeurd PIP
			beide die geschikt is voor pasgeborenen, om een aanvraag te kunnen indienen voor een vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik	
8	PERS	2010	Is toegespitst op twee indicaties, het gebruik van **risperidon** bij kinderen en adolescenten met een gedragsaandoening die niet geretardeerd zijn, en het gebruik van risperidon bij adolescenten met schizofrenie	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Europees pluricentrisch netwerk voor de evaluatie van de farmacokinetica, veiligheid en werkzaamheid van **meropenem** bij neonatale sepsis en meningitis	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, FK, FD, werkingsmechanismen van **bumetanide** bij neonatale attaques, waaronder het effect op de neuro-ontwikkeling, en ontwikkeling en aanpassing van een bumetanideformulering die geschikt is voor pasgeborenen, om een aanvraag te kunnen indienen voor een vergunning voor het in de handel brengen voor pediatrisch gebruik	N.v.t.
11	NEUROSIS	2009	Werkzaamheid van **budesonide** bij de vermindering van bronchopulmonale dysplasie	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Beoordeling van de farmacokinetica en farmacodynamica van **doxorubicine**	N.v.t.
13	LOULLA & PHILLA	2008	Ontwikkeling van orale vloeibare formuleringen van **methotrexaat** en 6-**mercaptopurine** voor acute lymfoblastische leukemie bij kinderen	N.v.t. / N.v.t.
14	NeoOpioid	2008	Vergelijken van **morfine** en **fentanyl** voor pijnbestrijding bij premature zuigelingen	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Orale vloeibare formuleringen van **cyclofosfamide** en **temozolomide**	EMEA-000530-PIP02-11 / N.v.t.
16	TINN	2008	Beoordelen van FK & FD van **ciprofloxacine** en **fluconazol** bij pasgeborenen	N.v.t.

N.v.t. = niet beschikbaar of niet van toepassing

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Door onderzoeker aangestuurde klinische proeven van niet met een octrooi beschermde antibiotica

Tabel 16: Door onderzoeker aangestuurde klinische proeven van niet met een octrooi beschermde antibiotica

Nr.	**Acroniem**	**Begin-jaar**	**Doelstellingen**	**Goed-gekeurd PIP**
1	MAGICBULLET	2012	Optimalisering van behandeling met niet met een octrooi beschermde **antimicrobiële stoffen** van met beademing geassocieerde pneumonie	N.v.t.
2	AIDA	2011	Beoordeling van klinische werkzaamheid door middel van een farmacokinetische/farmacodynamische aanpak om de doeltreffendheid van niet met een octrooi beschermde **antibiotica** te verbeteren en de weerstand ertegen te verkleinen	N.v.t.

N.v.t. = niet beschikbaar