

Executive Summary: Situationsanalyse der Zulassungsmassnahmen «pädiatrisches Prüfkonzept» und «wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten» bei Kindern

im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit (BAG)

Autorinnen und Autoren:

Dr. des. Anina Hanimann (Co-Projektleitung)

Dr. Cornel Kaufmann (Co-Projektleitung)

Anatolij Guggenbühl, MA (Projektmitarbeit)

Romy Tilen, MSc ETH Pharm. Wiss. (Fachexpertise)

Dr. med. Birgit Laubereau, MPH (Fachexpertise)

Dr. Stefan Rieder (Qualitätssicherung)

Luzern, den 23. Juni 2022

I INTERFACE Politikstudien
Forschung Beratung GmbH

Seidenhofstrasse 12
CH-6003 Luzern
Tel +41 (0)41 226 04 26

Rue de Bourg 27
CH-1003 Lausanne
Tel +41 (0)21 310 17 90

hanimann@interface-pol.ch
www.interface-pol.ch

I Vertragsnummer
142004494 017-28/3

I Laufzeit der Situationsanalyse
September 2021 bis Juli 2022

I Datenerhebungsperiode
November 2021 bis Februar 2022

I Leitung Situationsanalyse im BAG
Jenny Surbeck, Fachstelle Evaluation und Forschung (E+F)

I Meta-Evaluation

Der vorliegende Bericht wurde vom BAG extern in Auftrag gegeben, um eine unabhängige und wissenschaftlich fundierte Antwort auf zentrale Fragen zu erhalten. Die Interpretation der Ergebnisse, die Schlussfolgerungen und allfällige Empfehlungen an das BAG und andere Akteure können somit von der Meinung respektive dem Standpunkt des BAG abweichen.

Der Entwurf des Berichts war Gegenstand einer Meta-Evaluation durch die Fachstelle Evaluation und Forschung des BAG. Die Meta-Evaluation (wissenschaftliche und ethische Qualitätskontrolle einer Evaluation) stützt sich auf die Qualitätsstandards der Schweizerischen Evaluationsgesellschaft (SEVAL-Standards). Das Ergebnis der Meta-Evaluation wurde dem Projektteam mitgeteilt und fand Berücksichtigung im vorliegenden Bericht.

I Bezug

Bundesamt für Gesundheit, 3003 Bern, Fachstelle Evaluation und Forschung (E+F), www.bag.admin.ch/evaluationsberichte

I Übersetzung

Aus der Originalsprache (Deutsch) in die Zielsprache (Französisch) übersetzt durch Interface Politikstudien Forschung Beratung AG.

I Zitiervorschlag

Hanimann, Anina; Kaufmann, Cornel; Guggenbühl, Anatolij; Laubereau, Birgit; Tilen, Romy; Rieder, Stefan (2022): Situationsanalyse der Zulassungsmassnahmen «pädiatrisches Prüfkonzept» und «wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten» bei Kindern, Schlussbericht zuhanden des BAG, Interface Politikstudien Forschung Beratung, Universität Basel, Luzern/Basel.

I Steuergruppe

D. Albrecht (Leitung Sektion Heilmittelrecht, BAG), S. Schwegler (Sektion Heilmittelrecht, BAG), A. Cianci (Sektion Rechtsbereich 2, BAG), J. Indermitte (Arzneimittelaufnahmen, BAG), A. Cordoba (Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum, IGE), S. Dalla Torre (Swissmedic)

I Projektreferenz

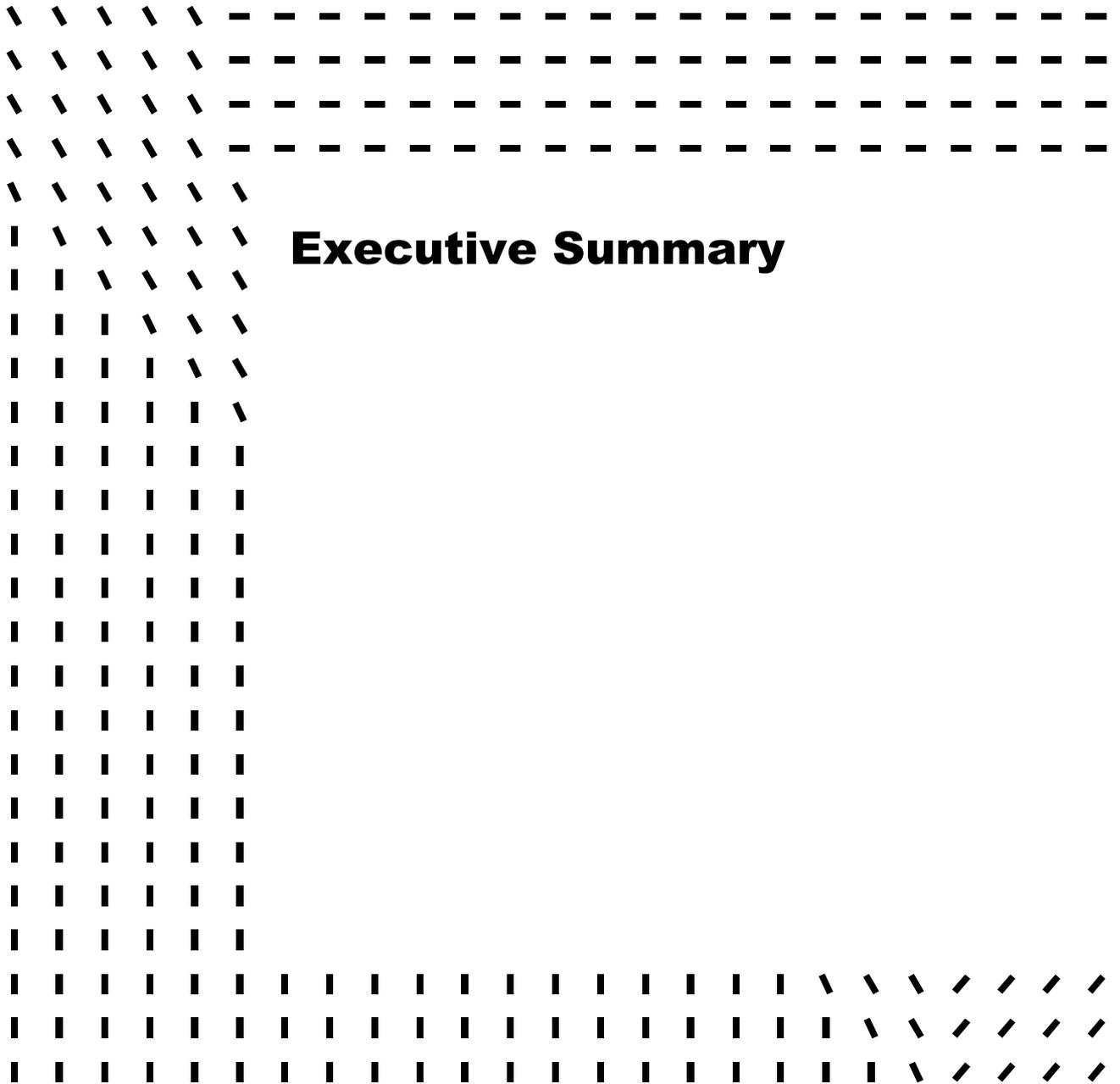
Projektnummer: 21-069

I Abstract

Die Schweiz hat in Anlehnung an die EU 2019 verschiedene Massnahmen zur Verbesserung der Sicherheit und Versorgung mit Kinderarzneimitteln eingeführt. Dazu gehören, neben der Verpflichtung bei der Arzneimittelzulassung ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm zur Erhebung von Daten bei Kindern (pädiatrisches Prüfkonzept) einzureichen, Massnahmen für Arzneimittel für seltene Krankheiten bei Kindern. Die Situationsanalyse zeigt, dass sich der Vollzug der Massnahmen in der Schweiz gut etabliert hat. Die weitgehende Übernahme der Regulierungen aus der EU erweist sich als effizient. Allerdings ist die Umsetzbarkeit der in den pädiatrischen Prüfkonzepten festgelegten Massnahmen oft nicht gegeben. Zudem erwarten die Akteure von den Massnahmen zwar Verbesserungen bezüglich der Informationen zur Wirksamkeit von Arzneimitteln bei Kindern, aber nicht zwingend eine wesentliche Verbesserung der Verfügbarkeit von relevanten Kinderarzneimitteln. Die Studie empfiehlt, insbesondere die Vollzugsprozesse zu optimieren (z.B. Förderung von pädiatrischen Indikationserweiterung) auch, um die potenzielle Wirksamkeit der Massnahmen zu erhöhen.

I Schlüsselwörter

Pädiatrisches Prüfkonzept
Arzneimittel für seltene Krankheiten
Kinderarzneimittel
Heilmittelgesetz
Situationsanalyse



Executive Summary

Ausgangslage und Zielsetzung

Um die Sicherheit und Versorgung mit Kinderarzneimitteln in der Schweiz zu verbessern, wurden im Rahmen der ordentlichen Revision des Heilmittelgesetzes (HMG) per 1. Januar 2019 unter anderem die folgenden zwei Massnahmen eingeführt beziehungsweise angepasst:

- *Pädiatisches Prüfkonzept*: In Anlehnung an die EU-Kinderarzneimittelverordnung wurde in der Schweiz das pädiatrische Prüfkonzept (PPK) eingeführt. Dabei handelt es sich um ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm zur Erhebung von Daten für die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern, das seit 2019 mit dem Zulassungsgesuch für Arzneimittel bei Swissmedic (Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte) eingereicht werden muss. Arzneimittelentwickler können entweder ein ausländisches Prüfkonzept beilegen oder ein PPK für die Schweiz erstellen. Nach Abschluss der pädiatrischen Studien aus dem eingereichten Prüfkonzept müssen die Ergebnisse in der Arzneimittelinformation wiedergegeben werden. Parallel zum PPK wurden diverse Boni und Anreize eingeführt: pädiatrisches ergänzendes Schutzzertifikat (PESZ), pädiatrische Verlängerung eines bestehenden ergänzenden Schutzzertifikats (PVESZ), 10-jähriger Unterlagenschutz, gebührenfreie Neuzulassung für pädiatrische Arzneimittel.
- *Wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten*: Zudem wurden Massnahmen für Arzneimittel für seltene Krankheiten (AMSK) erlassen, da mehr als die Hälfte aller wichtigen AMSK in der Versorgung von Kindern zur Anwendung kommen (AMSKK). Zum einen wurde 2019 die Definition für die Erteilung des Status als AMSK geschärft und die Möglichkeit geschaffen, den von vergleichbaren ausländischen Arzneimittelbehörden erteilten Status als Arzneimittel für seltene Krankheiten auf die Schweiz übertragen zu lassen. Zum anderen gibt es für AMSK Boni und Anreize: vereinfachte Zulassungsverfahren (bereits vor HMG-Revision 2019), 15-jähriger Unterlagenschutz.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat Interface Politikstudien Forschung Beratung in Luzern und Lausanne mit der Durchführung einer Situationsanalyse dieser Massnahmen beauftragt. Ziel dabei ist es, die bisherigen Erfahrungen mit dem Vollzug des Instruments PPK und den Massnahmen für AMSKK zu untersuchen und Erwartungen bezüglich der Wirksamkeit der Massnahmen abzuholen, um allfälliges Optimierungspotenzial der Massnahmen zu identifizieren.

Methodisches Vorgehen

Da sich die Einführung der PPK-Massnahmen explizit an der EU-Kinderarzneimittelverordnung von 2007 orientiert, wurden neben den Erfahrungen in der Schweiz auch jene in der EU berücksichtigt. Methodisch stützt sich die Situationsanalyse erstens auf die Analyse von Dokumenten und Daten aus der EU und der Schweiz sowie zweitens auf

leitfadenzentrierte Interviews mit den relevanten Anspruchsgruppen in der EU und der Schweiz. Die Situationsanalyse wurde von September 2021 bis Juli 2022 durchgeführt.

Ergebnisse

Nachfolgend fassen wir die Hauptergebnisse entlang der zentralen Fragestellungen auf Ebene der EU und der Schweiz zusammen.

I Lehren aus der EU

Grundsätzlich entsteht der Eindruck, dass die EU-Kinderarzneimittelverordnung zwar die Förderung von pädiatrischen Studien etwas voranbringt, allerdings nicht wirklich zur besseren Abstimmung der verfügbaren Arzneimittel mit dem pädiatrischen Bedarf beiträgt.

1. Welche Massnahmen auf europäischer Ebene gibt es?

Mit der EU-Kinderarzneimittelverordnung wurden wichtige Massnahmen zur Förderung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln eingeführt. Dazu gehört erstens das pädiatrische Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP). Zweitens wurden Boni und Anreize eingeführt: pädiatrische Verlängerung eines ergänzenden Schutzzertifikats (paediatric supplementary protection certificate, paediatric SPC), Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (Paediatric-Use Marketing Authorisation, PUMA), Belohnung für Arzneimittel für seltene Krankheiten (orphan reward). Drittens wurden ein gesamteuropäisches Forschungsnetzwerk (European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency, Enpr-EMA) und der Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee, PDCO) gegründet.

2. Welche Lehren kann man aus dem Vollzug dieser Massnahmen ziehen?

Erstens bleibt trotz kontinuierlicher Verbesserungen im Prozess der PIPs deren *Umsetzung* (d.h. die Durchführung der Studien) eine Herausforderung für die Industrie. Die Resultate aus den PIP-Massnahmen liegen nur selten wie vorgesehen bereits zur Zulassungsstellung vor. Zweitens ist die *Attraktivität der existierenden Boni und Anreize* ungenügend. Sie führen nicht dazu, dass Unternehmen verstärkt in die Forschung und Entwicklung pädiatrischer Arzneimittel investieren. Insbesondere das Anreizinstrument für «alte» Medikamente ohne Patentschutz (PUMA) wird selten genutzt. Drittens wird das PDCO von gewissen Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern als *zu akademisch* wahrgenommen, was sich negativ auf die Umsetzbarkeit der PIPs auswirkt (vgl. oben).

3. Welche Auswirkungen haben die Massnahmen auf die Forschung, die Entwicklung und die Zulassung?

Die *Forschung* an Arzneimitteln zielt weiterhin zu wenig auf den pädiatrischen Bedarf ab und die Forschung an «alten» Arzneimitteln bleibt unattraktiv. Geringfügige Verbesserungen sind allerdings auszumachen (z.B. mehr Neugeborene in Studien, höhere Qualität der Studien).

Wie die Forschung orientiert sich auch die *Arzneimittelentwicklung* zu wenig am therapeutischen Bedarf der Kinder, und die Entwicklung «alter» Arzneimittel für die pädiatrische Bevölkerung ist faktisch inexistent. Positiv wird allerdings der Effekt der EU-Kinderarzneimittelverordnung auf die Sensibilisierung der Arzneimittelentwickler für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe gewertet.

Seit 2007 hat sich die Anzahl *zugelassener* Arzneimittel, Indikationen und Dosierungen für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe verdoppelt (von 52 auf 103) – allerdings nicht

unbedingt in Bereichen mit hohem pädiatrischen Therapiebedarf. Wenig Veränderung gab es allerdings bei der Zulassung von AMSK und beim Off-Label-Use von «alten» Arzneimitteln ohne Patentschutz. Schliesslich führen auch nicht alle Zulassungen notwendigerweise zur Markteinführung und damit zur Verfügbarkeit für die Patientinnen und Patienten.

4. Gibt es Unterschiede in Bezug auf den Vollzug und die Auswirkungen zwischen den Mitgliedstaaten?

Erstens zeigen sich Unterschiede bezüglich der *Genehmigung von Studien*. Die Ethikkommissionen der Mitgliedstaaten entscheiden über die Genehmigung der in den PIPs vereinbarten Studien. Hierbei kann es zu Unterschieden kommen. Die EU-Verordnung über klinische Studien soll hier eine Harmonisierung bewirken.

Zweitens kann es auch bei der *Zulassung* zu Unterschieden kommen, wenn dies nicht im zentralisierten Verfahren erfolgt. Hier können sich bei den Mitgliedstaaten Unterschiede im Hinblick auf den Zulassungsentscheid sowie den Compliance Check ergeben (d.h. den Prozess zur Bestätigung, dass die im PIP vereinbarten Massnahmen erfüllt wurden).

Drittens muss der *Antrag für ein PVESZ* über die Mitgliedstaaten erfolgen. Daher können hier die Prozesse unterschiedlich ausgestaltet sein.

Schliesslich kann auch die *Verfügbarkeit von Arzneimitteln* zwischen den Mitgliedstaaten variieren, je nachdem, wie attraktiv der Markt für die Arzneimittelentwickler ist (z.B. bezüglich Kostenübernahme).

5. Welche Lehren ergeben sich daraus für die Schweiz?

- *Auswirkungen auf therapeutischen Bedarf beobachten*: Die Abstimmung von Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln ist weiterhin schlecht auf den pädiatrischen Bedarf abgestimmt. Die Schweiz sollte dies im Auge behalten und eventuell auch die Erwartungen diesbezüglich anpassen.
- *Attraktivität der Boni und Anreize prüfen*: Die Boni und Anreize haben kaum Einfluss auf die pädiatrische Arzneimittelentwicklung. Es gilt zu prüfen, inwiefern die Attraktivität dieser Instrumente in der Schweiz gegeben ist und ob Anpassungen möglich beziehungsweise politisch und gesellschaftlich tragbar sind.
- *Machbarkeit der PPKs sicherstellen*: Die Vorgaben für die in den PPKs festgelegten Studien müssen umsetzbar sein. Realitätsfremde Vorgaben führen zu Modifikationen (z.B. Antrag um Zurückstellung, d.h. Verschiebung von Start oder Abschluss von Kinderstudien).
- *Prozesse prüfen und gegebenenfalls optimieren*: Eine Abstimmung zwischen den Prozessen – insbesondere zwischen jenem der Zulassung und jenem der Kostenübernahme – erhöht die Attraktivität eines Standorts für die Industrie und kann die Verfügbarkeit von pädiatrischen Arzneimitteln verbessern.

I Lehren aus der Schweiz

Grundsätzlich gilt, dass die bisherigen Erfahrungen mit den Massnahmen in der Schweiz aufgrund der Neuheit der Regulierung noch begrenzt sind.

1. Wie kann der Vollzug der Massnahmen PPK und AMSKK beschrieben werden? Haben sich die Instrumente seit ihrer Einführung verändert? Falls ja, warum?

Für den Vollzug der Massnahmen in Zusammenhang mit dem PPK und den AMSK sind insbesondere Swissmedic und das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum (IGE) verantwortlich. Seit Einführung der Massnahmen wurden die Prozesse laufend optimiert. Die Massnahmen werden ansonsten wie geplant umgesetzt. Bislang kam es vor allem zu einem Nachvollzug der Regelungen der EU (bezüglich der PIPs, vgl. nachfolgend).

2. Von wem werden die Massnahmen genutzt?

Es wurden erst drei eigens für die Schweiz entwickelte *PPKs* eingereicht. Einerseits reichten Firmen *PPKs* ein, deren Arzneimittel in der EU bereits vor Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung zugelassen waren und die dadurch nicht über ein europäisches PIP verfügten. Andererseits erstellten auch Firmen *PPKs*, die keine Zulassung in der EU anstreben, die Schweiz aber als Referenzland für die Zulassung in einem aussereuropäischen Zielstaat nutzen möchten. Daher gibt es wenig Erfahrung mit dem Instrument. Die Mehrheit der eingereichten Prüfkonzepte stammt aus der EU (PIPs, n = 118) und vereinzelt auch aus den USA (PSPs, n = 2).

PESZs werden selten, die *PVESZs* hingegen deutlich öfter und von unterschiedlichen Firmen genutzt. Ebenfalls selten kommt das *vereinfachte Zulassungsverfahren* für AMSK zum Zug, da AMSK oft zuerst in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zur Zulassung beantragt und genehmigt werden. Entsprechend stützt sich Swissmedic dann in ihrem Entscheid auf den Beurteilungsbericht der ausländischen Behörde, welche die Zulassung bereits erteilt hat. Bezüglich der *gebührenfreien Neuzulassung* wird insbesondere die gebührenfreie Neuzulassung für AMSK genutzt (überschneidet sich mit der gebührenfreien Neuzulassung für pädiatrische Arzneimittel).

Für die *übrigen Massnahmen* liegen keine Informationen zum Ausmass der Nutzung oder zur Art der Nutzenden vor.

3. Wie ist der Vollzug zu beurteilen (Vorteile, Nachteile, Zweckmässigkeit, Machbarkeit, Verhältnismässigkeit)?

Als *Vorteil* wird die weitgehende Übernahme der Regulierung aus der EU gewertet. Der kritische Nachvollzug wird als effizienter und pragmatischer Weg angesehen. Der Schweizer Markt ist relativ klein, weshalb keine zusätzlichen Hürden für Firmen aufgebaut werden sollten. Die Übernahme führt auch dazu, dass die *Nachteile* der EU-Kinderarzneimittelverordnung übernommen werden (z.B. Umsetzbarkeit der PIPs, vgl. vorangehenden Abschnitt). Gemäss den Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern zeigt sich zudem, dass die Umsetzung der Prüfkonzepte nicht immer auch zur Beantragung einer pädiatrischen Indikationserweiterung führt. Schliesslich könnte die Abstimmung zwischen den Prozessen der Zulassung und der Kostenübernahme noch optimiert werden.

Der weitgehende Nachvollzug der EU-Kinderarzneimittelverordnung gewährleistet die *Machbarkeit* und *Zumutbarkeit* der Schweizer Massnahmen für die Beteiligten. Allerdings sind auch in der Schweiz die Probleme bei der Umsetzung der PIPs spürbar. Die Beurteilung der *Zweckmässigkeit* fällt gemischt aus. Positiv merken die Befragten an, dass die Regelung dazu führe, dass mehr Wissen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern vorliege und die Pädiatrie in der Arzneimittelentwicklung mehr Berücksichtigung erfahre. Negativ wird allerdings gewertet, dass es nicht immer auch zu einer pädiatrischen Indikationserweiterung basierend auf den Daten komme, und dass kaum Veränderung beim Off-Label-Use zu erwarten seien. Zudem zeigen die Daten von Swissmedic, dass der pädiatrische Therapiebedarf eher schwach berücksichtigt wird. Die *Verhältnismässigkeit* ist aufgrund der bislang spärlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Zielerreichung der

Massnahmen nicht abschliessend zu beurteilen. Dazu soll die geplante Wirkungsanalyse Aufschluss geben.

4. Welche Erwartungen haben die relevanten Akteure an die Massnahmen?

Swissmedic erwartet, dass die Arzneimittelentwickler eine pädiatrische Indikationserweiterung beantragen, wenn die Daten aus einem umgesetzten pädiatrischen Prüfkonzept dies erlauben. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Firmen hier auf Anregung von *Swissmedic* auch entsprechend reagieren.

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum IGE sieht Potenzial bei der Bekanntheit der PESZs und der Erleichterung der Prozesse der Gesuchstellung für PESZ sowie PVESZ – insbesondere sollten die Gesuchstellenden die für den Antrag notwendigen Kalenderdaten einfacher finden können (teilweise verwechseln sie z.B. das Datum der Einreichung des Gesuchs um Zulassung bei *Swissmedic* mit PPK mit dem Datum des Gesuchs für die Bestätigung, dass alle Studien gemäss dem zugehörigen PPK abgeschlossen sind und die Resultate in die Arzneimittelinformationen aufgenommen wurden).

Die *Pharmaindustrie* erwartet, dass weiterhin so wenig schweizspezifische Anpassungen an den Massnahmen gibt wie bis anhin. Sie wünscht sich auch eine bessere Abstimmung zwischen den Prozessen der Zulassung (*Swissmedic*) und der Kostenerstattung (*BAG*). Zudem könnten aus ihrer Sicht die Prozesse für die Preisverhandlungen bei Indikationserweiterungen optimiert werden.

Das *BAG* will die Abstimmung zwischen den Prozessen der Zulassung sowie der Preisfestlegung und der Kostenerstattung weiter verbessern. Dazu hat das Bundesamt bereits Massnahmen ergriffen.

Empfehlungen

Basierend auf den Ergebnissen der Situationsanalyse formulieren wir folgende Empfehlungen für Optimierungen:

1. *Pädiatrische Indikationserweiterungen fördern:* Erstens sollte das *BAG*/die zuständige Behörde gemeinsam mit den Arzneimittelentwicklern prüfen, mit welchen Modellen pädiatrische Indikationserweiterungen (PIEs) gefördert werden können (z.B. keine neuen Kostenverhandlungen für PIEs). Zweitens sollte *Swissmedic* die Massnahmen zur Klärung der Wegleitung für die Vorgaben zum Indikationswortlaut beobachten und gegebenenfalls optimieren. Drittens sollte das *BAG* gemeinsam mit *Swissmedic* und den Arzneimittelentwicklern prüfen, welche weiteren Massnahmen möglich und notwendig sind, um PIEs zu fördern (z.B. Gebührenreduktionen für PIE-Anträge bei *Swissmedic*, wenn sie aus Auflagen von pädiatrischen Prüfkonzepten hervorgehen).
2. *Massnahmen zur Förderung des Off-Label-Use überdenken:* Die bisherigen Massnahmen haben mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht das Potenzial, zu einer Veränderung beim Off-Label-Use von «alten» bereits für Erwachsene zugelassene Arzneimittel ohne Patente oder ergänzende Schutzzertifikate beizutragen. Das *BAG* sollte diesbezüglich seine Strategie überdenken. Neben den Anstrengungen, Arzneimittel, die aktuell Off-Label bei Kindern angewendet werden, in den On-Label-Bereich zu befördern, empfehlen wir dem *BAG*, verstärkt auch auf die Verbesserung der Sicherheit des Off-Label-Use zu setzen. Dazu soll geprüft werden, ob die aktuellen Massnahmen ausreichend sind.
3. *Schnittstellen von Zulassung zu Kostenübernahme sofern notwendig optimieren:* *Swissmedic* und das *BAG* sollten die Abstimmung zwischen den Prozessen der

Zulassung und der Kostenvergütung weiter beobachten. Erste Projekte zur weiteren Optimierung der Abstimmung der Prozesse sind bereits angedacht (Pilotprojekt Datenaustausch, Einführung *early dialog* BAG). Diese Projekte sollten evaluiert, gegebenenfalls optimiert und nach Bedarf weitergeführt werden.

4. *Information und Hilfestellungen für PESZ und PVESZ verbessern*: Das IGE sollte proaktiv auf die Unterschiede zwischen dem PVESZ und dem PESZ hinweisen. Gemeinsam mit Swissmedic sollte das IGE die Identifizierung der für das Gesuch notwendigen Kalenderdaten für die Gesuchstellenden vereinfachen.
5. *Resultate für Wirkungsanalyse berücksichtigen*: Das BAG sollte die Notwendigkeit der Wirkungsanalyse prüfen. Falls eine Wirkungsanalyse durchgeführt wird, ist zu klären, welche Massnahmen (international und national) berücksichtigt werden (Kernregulierungen, tangentialen Regelungen, weitere Massnahmen).