

# **Situationsanalyse der Zulassungsmassnahmen «pädiatrisches Prüfkonzept» und «wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten» bei Kindern**

## **Schlussbericht 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](mailto:hanimann@interface-pol.ch)  
[www.interface-pol.ch](http://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](http://www.bag.admin.ch/evaluationsberichte)

**| Übersetzung**

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

**| 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.

**| 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)

**| Projektreferenz**

Projektnummer: 21-069

<b>Executive Summary</b>	<b>7</b>
Ausgangslage und Zielsetzung	8
Methodisches Vorgehen	8
Ergebnisse	9
Empfehlungen	12
<b>Synthèse</b>	<b>15</b>
Situation de départ et objectif	16
Approche méthodologique	16
Résultats	17
Recommandations	20
<b>1. Einleitung</b>	<b>22</b>
1.1 Ausgangslage	23
1.2 Untersuchungsgegenstand	24
1.3 Fragestellungen und methodisches Vorgehen	25
1.4 Methodisches Vorgehen	26
<b>2. Erfahrungen in der Europäischen Union</b>	<b>28</b>
2.1 Einleitung	29
2.2 Beschreibung der relevanten Massnahmen	29
2.3 Lehren in Bezug auf den Vollzug	32
2.4 Lehren in Bezug auf die Auswirkungen	41
2.5 Zwischenfazit	46
<b>3. Situationsanalyse Schweiz</b>	<b>48</b>
3.1 Einleitung	49
3.2 Beschreibung der relevanten Massnahmen	49
3.3 Lehren in Bezug auf den Vollzug	53
3.4 Lehren in Bezug auf die erwarteten Auswirkungen	62
3.5 Zwischenfazit	63
<b>4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen</b>	<b>65</b>
4.1 Schlussfolgerungen	66
4.2 Empfehlungen	67

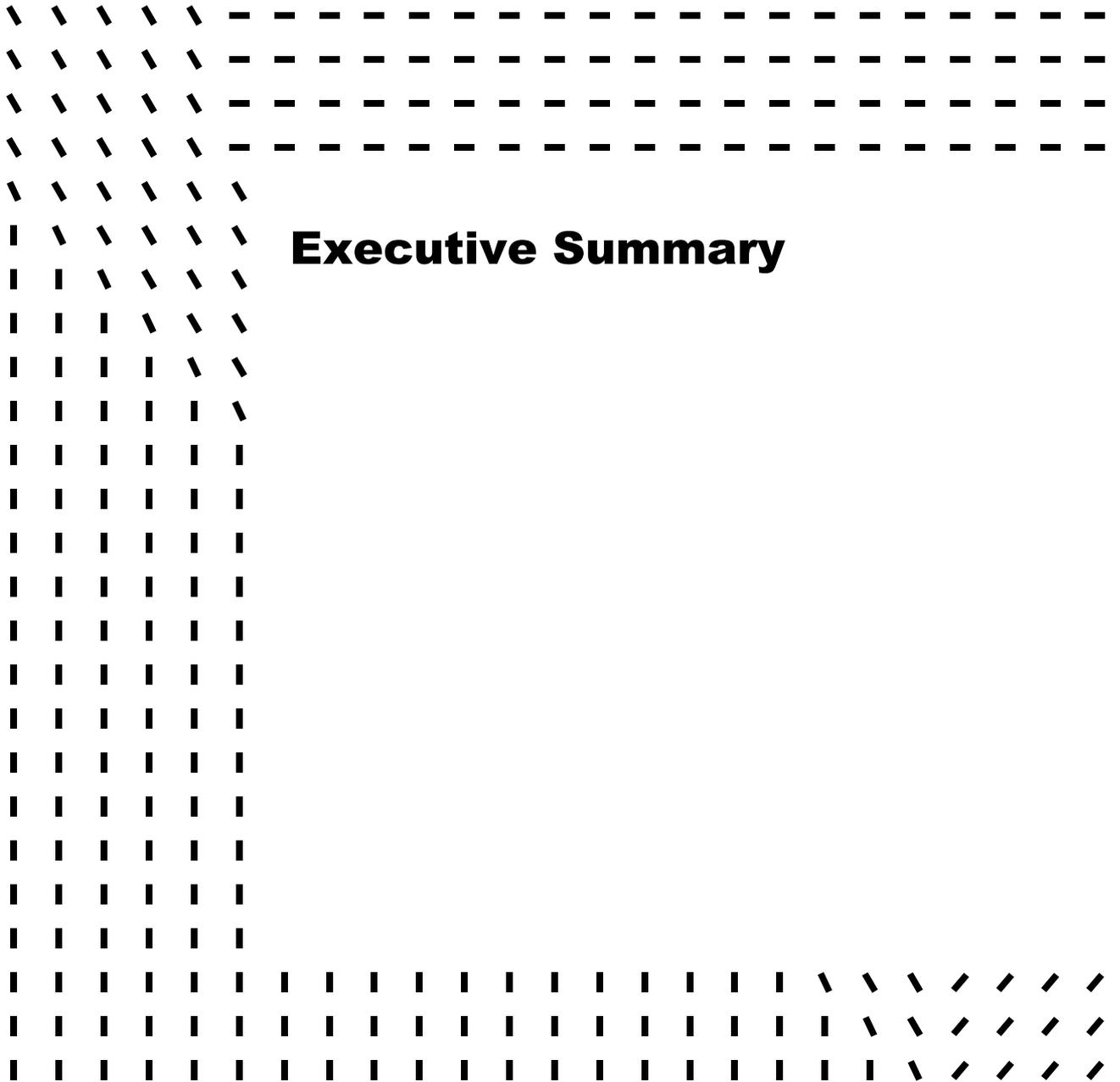
<b>Anhang</b>	<b>70</b>
A 1 Analyisierte Dokumente	71
A 2 Interviewpartnerinnen und Interviewpartner	73
A 3 Design im Überblick	74
A 4 Weitere Massnahmen in der EU	75
A 5 Lehren der EU in Bezug auf den Vollzug der Massnahmen	76
A 6 Lehren der EU in Bezug auf die Auswirkungen der Massnahmen	77
A 7 Unterschiede im Vollzug zwischen den Mitgliedstaaten der EU	80
A 8 Weitere Massnahmen in der Schweiz	81
A 9 Lehren zum Vollzug der Massnahmen in der Schweiz	82

**| 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.

**| Schlüsselwörter**

Pädiatrisches Prüfkonzept  
Arzneimittel für seltene Krankheiten  
Kinderarzneimittel  
Heilmittelgesetz  
Situationsanalyse



### 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:

- *Pädiatrisches 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.

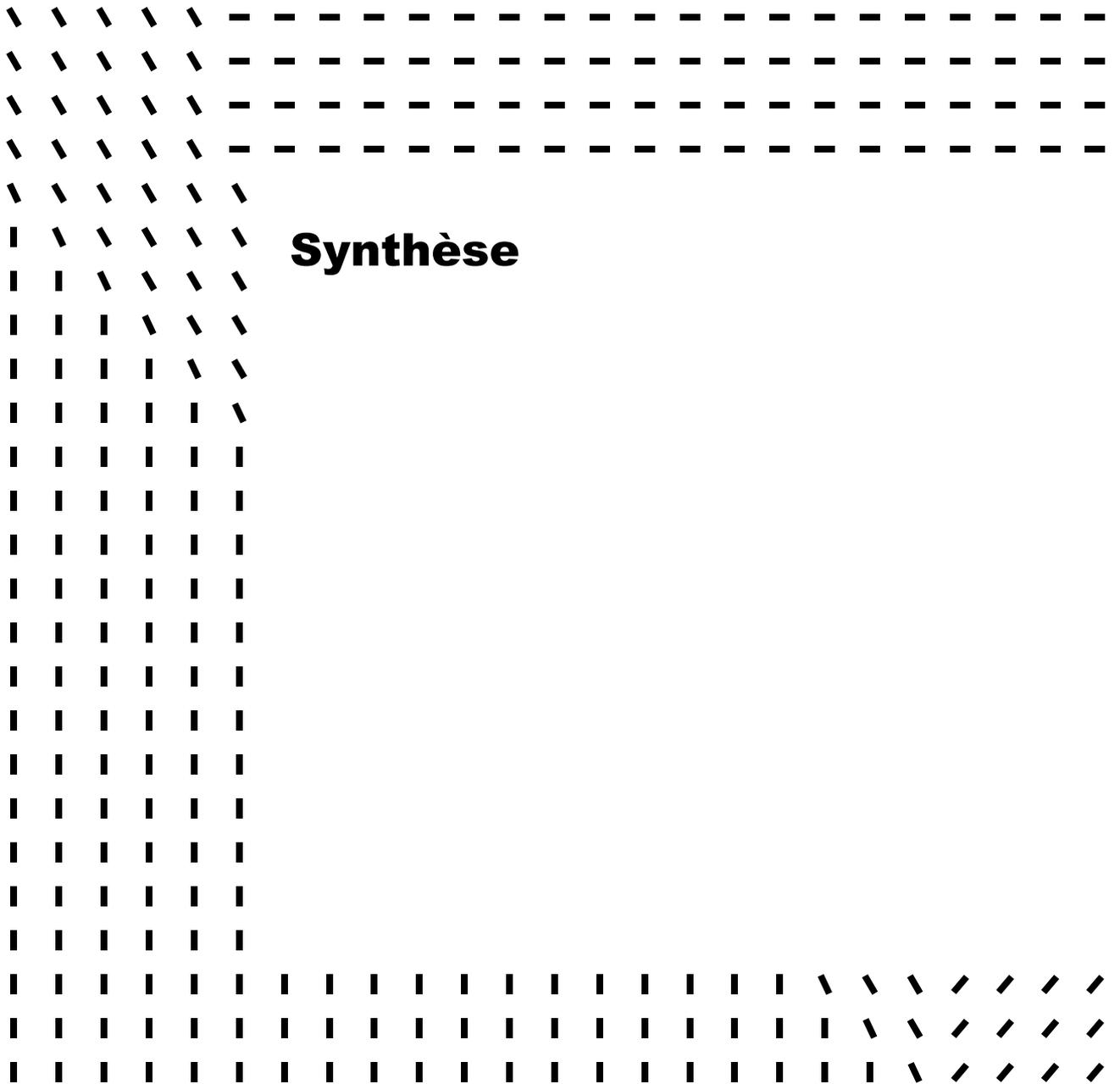
4. *Information und Hilfestellungen für PESZ und PVESZ verbessern*: Das IGE sollte proaktiv auf die Unterschiede zwischen dem PVESZ und dem PESZ hinweisen. Gemeinsam mit Swissmedic sollte das IGE die Identifizierung der für das Gesuch notwendigen Kalenderdaten für die Gesuchstellenden vereinfachen.
5. *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).

**I Résumé**

En 2019, la Suisse a introduit, à l’instar de l’UE, différentes mesures visant à améliorer la sécurité et l’approvisionnement en médicaments pédiatriques. En font partie, outre l’obligation de soumettre un programme de recherche et de développement pour la collecte de données chez les enfants (plan d’investigation pédiatrique, PIP) lors de l’autorisation de mise sur le marché des médicaments, des mesures pour les médicaments destinés aux maladies rares chez les enfants (MMRE). L’analyse de la situation montre que la mise en œuvre des mesures est bien établie en Suisse. La reprise en grande partie des réglementations de l’UE s’avère efficace. Toutefois, l’applicabilité des mesures définies dans les plans d’investigation pédiatrique est souvent inexistante. De plus, si les acteurs attendent de ces mesures des améliorations concernant les informations sur l’efficacité des médicaments chez les enfants, ils n’attendent pas forcément une amélioration significative de la disponibilité des médicaments pédiatriques pertinents. L’étude recommande d’optimiser en particulier les processus d’exécution (p. ex. la promotion de l’extension des indications pédiatriques) également afin d’augmenter l’efficacité potentielle des mesures.

**I Mots clés**

Plan d’investigation pédiatrique  
Médicaments contre les maladies rares  
Médicaments pédiatriques  
Loi sur les produits thérapeutiques  
Analyse de la situation



### Situation de départ et objectif

Afin d'améliorer la sécurité et l'approvisionnement en médicaments pédiatriques en Suisse, les deux mesures suivantes ont notamment été introduites ou adaptées dans le cadre de la révision ordinaire de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT) au 1er janvier 2019° :

- *Plan d'investigation pédiatrique* : le plan d'investigation pédiatrique (PIP) a été introduit en Suisse sur la base du règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Il s'agit d'un programme de recherche et de développement visant à collecter des données pour l'utilisation de médicaments chez les enfants, qui doit être soumis depuis 2019 à Swissmedic (l'Institut suisse d'autorisation et de contrôle des produits thérapeutiques) avec la demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Les développeurs de médicaments peuvent soit joindre un plan d'investigation étranger, soit établir un PIP pour la Suisse. Une fois les études pédiatriques du plan d'investigation déposé achevées, les résultats doivent être reproduits dans l'information sur le médicament. Parallèlement au PIP, diverses primes et incitations ont été introduits : certificat complémentaire de protection pédiatrique (CCPP), prolongation pédiatrique d'un certificat complémentaire de protection existant (PCCPP), exclusivité des données pendant 10 ans, nouvelle autorisation de mise sur le marché gratuite pour les médicaments pédiatriques.
- *Médicaments importants pour les maladies rares* : en outre, des mesures ont été adoptées pour les médicaments orphelins (MO), étant donné que plus de la moitié des MO importants sont utilisés dans le cadre de soins pédiatriques (MMRE, médicaments contre des maladies rares auprès des enfants). D'une part, la définition pour l'octroi du statut de MO a été affinée en 2019 et la possibilité de faire transférer en Suisse le statut de médicament orphelin accordé par des autorités étrangères de contrôle des médicaments comparables a été créée. D'autre part, les MO bénéficient de primes et d'incitations : procédures d'autorisation simplifiées (déjà avant la révision de la LPT en 2019), exclusivité des données pendant 15 ans.

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a chargé Interface Politikstudien Forschung Beratung à Lucerne et Lausanne de réaliser une analyse de la situation de ces mesures. L'objectif est d'examiner les expériences faites jusqu'à présent avec la mise en œuvre de l'instrument PIP et les mesures relatives aux MMRE et de recueillir les attentes concernant l'efficacité des mesures afin d'identifier un éventuel potentiel d'optimisation de ces dernières.

### Approche méthodologique

Étant donné que l'introduction des mesures du PIP s'oriente explicitement vers le règlement de l'UE sur les médicaments à usage pédiatrique de 2007, il a été tenu compte non seulement des expériences faites en Suisse, mais aussi de celles faites dans l'UE. D'un point de vue méthodologique, l'analyse de la situation s'appuie premièrement sur

l'analyse de documents et de données provenant de l'UE et de la Suisse et, deuxièmement, sur des entretiens semi-directifs avec les parties prenantes pertinentes dans l'UE et en Suisse. L'analyse de la situation a été réalisée de septembre 2021 à juillet 2022.

### Résultats

Nous résumons ci-dessous les principaux résultats en fonction des questions centrales au niveau de l'UE et de la Suisse.

#### I Les leçons tirées de l'UE

D'une manière générale, nous avons l'impression que le règlement pédiatrique de l'UE, s'il fait quelque peu avancer la promotion des études pédiatriques, ne contribue pas vraiment à une meilleure adéquation entre les médicaments disponibles et les besoins pédiatriques.

##### 1. Quelles sont les mesures prises au niveau européen ?

Le règlement de l'UE relatif aux médicaments à usage pédiatrique a introduit des mesures importantes pour promouvoir l'approvisionnement en médicaments à usage pédiatrique. Il s'agit, premièrement, du plan d'investigation pédiatrique (PIP). Deuxièmement, des primes et des incitations ont été introduites, telles que la prolongation pédiatrique du certificat complémentaire de protection (paediatric supplementary protection certificate, paediatric SPC), l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (Paediatric-Use Marketing Authorisation, PUMA) et la récompense pour les médicaments orphelins (orphan reward). Troisièmement, un réseau de recherche paneuropéen (European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency, Enpr-EMA) et le comité pédiatrique (Paediatric Committee, PDCO) ont été créés.

##### 2. Quels enseignements peut-on tirer de la mise en œuvre de ces mesures ?

Premièrement, malgré des améliorations continues dans le processus des PIP, leur *mise en œuvre* (c'est-à-dire la réalisation des études) reste un défi pour l'industrie. Les résultats des mesures PIP ne sont que rarement disponibles comme prévu pour l'autorisation de mise sur le marché. Deuxièmement, l'*attractivité des primes et des incitations existantes* demeure insuffisante. Elles n'incitent pas les entreprises à investir davantage dans la recherche et le développement de médicaments pédiatriques. En particulier, l'instrument d'incitation pour les « anciens » médicaments non protégés par un brevet (PUMA) est rarement utilisé. Troisièmement, le comité pédiatrique est perçu par certaines personnes interviewées comme *trop académique*, ce qui a un effet négatif sur la faisabilité des PIP (voir ci-dessus).

##### 3. Quel est l'impact des mesures sur la recherche, le développement et l'autorisation ?

La *recherche* sur les médicaments n'est toujours pas suffisamment ciblée sur les besoins pédiatriques et la recherche sur les « anciens » médicaments reste peu attractive. De légères améliorations sont toutefois perceptibles (p. ex. davantage de nouveau-nés dans les études, meilleure qualité des études).

Tout comme la recherche, le *développement de médicaments* n'est pas suffisamment orienté vers les besoins thérapeutiques des enfants, et le développement d'« anciens » médicaments pour la population pédiatrique est en fait inexistant. L'effet du règlement européen sur les médicaments pédiatriques sur la sensibilisation des développeurs de médicaments à la population pédiatrique est toutefois considéré comme positif.

Depuis 2007, le nombre de médicaments, d'indications et de dosages *autorisés* pour la population pédiatrique a doublé (de 52 à 103), mais pas nécessairement dans les domaines où les besoins thérapeutiques des enfants sont importants. Il y a toutefois eu peu de changements dans l'autorisation de mise sur le marché des MO et dans l'utilisation off-label (Off-Label-Use) d'« anciens » médicaments sans protection par un brevet. Enfin, toutes les autorisations n'aboutissent pas nécessairement à une mise sur le marché et donc à une disponibilité pour les patients et patientes.

#### 4. Y a-t-il des différences entre les États membres en termes d'exécution et d'impact ?

Premièrement, des différences apparaissent en ce qui concerne l'*approbation des études*. Les comités d'éthique des États membres décident de l'approbation des études convenues dans les PIP. Il peut y avoir des différences à ce niveau. Le règlement de l'UE sur les essais cliniques devrait permettre d'harmoniser ce point.

Deuxièmement, il peut également y avoir des différences au niveau de l'*autorisation*, si celle-ci n'est pas effectuée dans le cadre d'une procédure centralisée. Dans ce cas, des différences peuvent apparaître entre les États membres en ce qui concerne la décision d'autorisation et le contrôle de conformité (c'est-à-dire le processus de confirmation que les mesures convenues dans le PIP ont été respectées).

Troisièmement, la *demande de PPCCP* (prolongation pédiatrique du Certificat complémentaire de protection) doit passer par les États membres. Les processus peuvent donc être différents.

Enfin, la *disponibilité des médicaments* peut également varier d'un État membre à l'autre, en fonction de l'attractivité du marché pour les développeurs de médicaments (p. ex. en termes de prise en charge des coûts).

#### 5. Quels enseignements en tirer pour la Suisse ?

- *Observer l'impact sur les besoins thérapeutiques* : la coordination de la recherche et du développement de médicaments reste mal adaptée aux besoins pédiatriques. La Suisse devrait garder cela à l'esprit et éventuellement adapter ses attentes à cet égard.
- *Vérifier l'attractivité des primes et des incitations* : les primes et les incitations n'ont guère d'influence sur le développement de médicaments pédiatriques. Il convient d'examiner dans quelle mesure ces instruments sont attractifs en Suisse et si des adaptations sont possibles ou politiquement et socialement acceptables.
- *Assurer la faisabilité des PIP* : les directives pour les études définies dans les PIP doivent être réalisables. Des directives éloignées de la réalité entraînent des modifications (p. ex. demande de report, c'est-à-dire de report du début ou de la fin des études sur les enfants).
- *Examiner les processus et les optimiser si nécessaire* : une coordination entre les processus, notamment entre celui de l'autorisation et celui de la prise en charge des coûts, augmente l'attractivité d'un site pour l'industrie et peut améliorer la disponibilité des médicaments pédiatriques.

#### I Enseignements tirés de la Suisse

D'une manière générale, l'expérience acquise jusqu'à présent avec ces mesures en Suisse est encore limitée en raison de la nouveauté de la réglementation.

1. Comment peut-on décrire l'exécution des mesures relatives aux PIP et MMRE ? Les instruments ont-ils évolué depuis leur introduction ? Si oui, pourquoi ?

Swissmedic et l'Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle (IPI) sont notamment responsables de l'exécution des mesures en rapport avec le PIP et les MO. Depuis l'introduction des mesures, les processus ont été optimisés en permanence. Pour le reste, les mesures sont mises en œuvre comme prévu. Jusqu'à présent, il s'est surtout agi de reproduire les réglementations de l'UE (concernant les PIP, voir ci-après).

## 2. Par qui les mesures sont-elles utilisées ?

Seuls trois *PIP*, spécialement développés pour la Suisse, ont été soumis. D'une part, des entreprises dont les médicaments étaient déjà autorisés dans l'UE avant l'introduction du règlement européen sur les médicaments à usage pédiatrique et qui ne disposaient donc pas d'un PIP européen ont soumis des PIP. D'autre part, des entreprises qui ne souhaitent pas obtenir d'autorisation de mise sur le marché dans l'UE, mais qui souhaitent utiliser la Suisse comme pays de référence pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un pays cible non européen, ont également rédigé des PIP. Il y a donc peu d'expérience avec cet instrument. La majorité des plans d'investigation soumis proviennent de l'UE (PIP, n = 118) et, de manière isolée, des États-Unis (PSP, n = 2).

Les *CCPP* (certificats complémentaires de protection pédiatrique) sont rarement utilisées, alors que les *PPCCP* le sont beaucoup plus souvent et par différentes entreprises. De même, la *procédure d'autorisation simplifiée* pour les MO est rarement utilisée, car les MO font souvent l'objet d'une demande d'autorisation et d'une autorisation préalable dans un pays disposant d'un contrôle des médicaments comparable. Swissmedic fonde alors sa décision sur le rapport d'évaluation de l'autorité étrangère qui a déjà accordé l'autorisation. En ce qui concerne la *nouvelle autorisation gratuite*, on l'utilise notamment pour les MO (qui fait double emploi avec la nouvelle autorisation gratuite pour les médicaments pédiatriques).

Pour les *autres mesures*, aucune information n'est disponible sur l'ampleur de l'utilisation ou le type d'utilisateurs.

## 3. Comment la mise en œuvre doit-elle être évaluée (avantages, inconvénients, opportunité, faisabilité, proportionnalité) ?

La reprise en grande partie de la réglementation de l'UE est considérée comme *un avantage*. La reprise critique est considérée comme une voie efficace et pragmatique. Le marché suisse est relativement petit, c'est pourquoi il ne faut pas dresser d'obstacles supplémentaires pour les entreprises. Ce transfert a également pour conséquence que les *inconvénients* de l'ordonnance sur les médicaments à usage pédiatrique de l'UE sont repris (p. ex. faisabilité des PIP, cf. paragraphe précédent). Selon les personnes interviewées, il apparaît en outre que la mise en œuvre des plans d'investigation ne conduit pas toujours à la demande d'une extension d'indication pédiatrique. Enfin, la coordination entre les processus d'autorisation et de prise en charge des coûts pourrait encore être optimisée.

Le fait de reproduire, dans une large mesure, le règlement européen sur les médicaments à usage pédiatrique garantit la *faisabilité* et l'*exigibilité* des mesures suisses pour les parties concernées. Toutefois, les problèmes liés à la mise en œuvre des PIP se font également sentir en Suisse. L'évaluation de l'*adéquation* est mitigée. Les personnes interrogées reconnaissent que la réglementation permet de disposer de plus de connaissances sur l'utilisation des médicaments chez les enfants et que la pédiatrie est mieux prise en compte dans le développement des médicaments. Toutefois, le fait qu'il n'y ait pas toujours d'extension des indications pédiatriques sur la base des données et qu'il ne faille guère s'attendre à des changements dans l'utilisation off-label est jugé négatif. En outre, les données

de Swissmedic montrent que les besoins thérapeutiques pédiatriques sont faiblement pris en compte. La *proportionnalité* ne peut pas être évaluée de manière définitive en raison du peu d'informations disponibles jusqu'à présent sur la réalisation des objectifs des mesures. L'analyse d'impact prévue devrait fournir des informations à ce sujet.

#### 4. Quelles sont les attentes des acteurs concernés par les mesures ?

*Swissmedic* attend des développeurs de médicaments qu'ils demandent une extension de l'indication pédiatrique si les données issues d'un plan d'investigation pédiatrique mis en œuvre le permettent. Les expériences faites jusqu'à présent montrent que les entreprises réagissent en conséquence à la suggestion de Swissmedic.

*L'Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle IPI* voit un potentiel dans la notoriété des CCPP et la facilitation des processus de demande de CCPP ainsi que de PPCCP - en particulier, les demandeurs devraient pouvoir trouver plus facilement les dates nécessaires pour la demande (parfois ils confondent la date de dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de Swissmedic avec la date de la demande de confirmation que toutes les études sont terminées conformément au PIP correspondant et que les résultats ont été intégrés dans les informations sur le médicament).

*L'industrie pharmaceutique* s'attend à ce que les mesures soient aussi peu adaptées à la Suisse que jusqu'à présent. Elle souhaite également une meilleure coordination entre les processus d'autorisation (Swissmedic) et de remboursement (OFSP). De plus, elle estime que les processus de négociation des prix en cas d'extension des indications pourraient être optimisés.

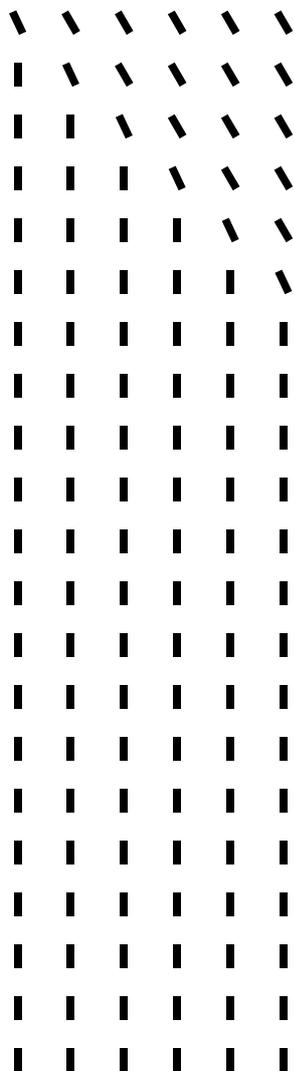
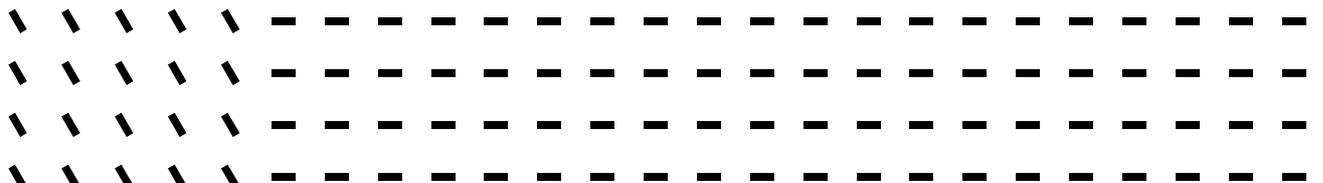
*L'OFSP* veut continuer à améliorer la coordination entre les processus d'autorisation de mise sur le marché ainsi que de fixation des prix et de remboursement des coûts. Pour ce faire, l'office a déjà pris des mesures.

### Recommandations

Sur la base des résultats de l'analyse de la situation, nous formulons les recommandations suivantes en vue d'une optimisation :

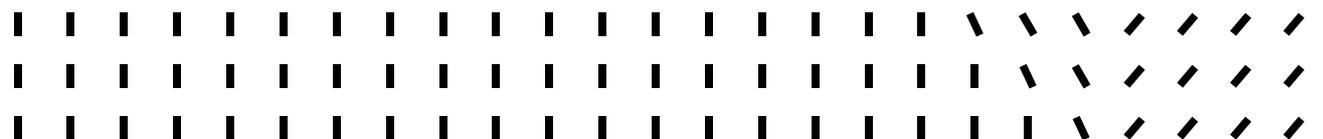
1. *Promouvoir les extensions d'indications pédiatriques* : premièrement, l'OFSP, l'autorité compétente, devrait examiner avec les développeurs de médicaments les modèles permettant d'encourager les extensions d'indications pédiatriques (p. ex. pas de nouvelles négociations sur les coûts pour les EIP, extensions d'indications pédiatriques). Deuxièmement, Swissmedic devrait observer et, le cas échéant, optimiser les mesures prises pour clarifier le guide des prescriptions relatives au libellé de l'indication. Troisièmement, l'OFSP devrait examiner, en collaboration avec Swissmedic et les développeurs de médicaments, quelles autres mesures sont possibles et nécessaires pour encourager les EIP (p. ex. réduire les taxes pour les demandes d'EIP auprès de Swissmedic lorsqu'elles résultent de conditions de plans d'investigation pédiatriques).
2. *Repenser les mesures de promotion de l'utilisation off-label* : il est fort probable que les mesures prises jusqu'à présent ne contribuent pas à modifier l'utilisation *off-label* des « anciens » médicaments déjà autorisés pour les adultes et ne disposant pas de brevets ou de certificats complémentaires de protection. L'OFSP devrait revoir sa stratégie à cet égard. Outre les efforts visant à promouvoir dans le domaine *on-label* les médicaments actuellement utilisés *off-label* chez les enfants, nous recommandons à l'OFSP de miser davantage sur l'amélioration de la sécurité de l'utilisation *off-label*. Pour ce faire, il convient de vérifier si les mesures actuelles sont suffisantes.

3. *Optimiser les interfaces entre l'autorisation et le remboursement des coûts si nécessaire* : Swissmedic et l'OFSP devraient continuer à surveiller l'harmonisation entre les processus d'autorisation et de remboursement des coûts. Les premiers projets visant à optimiser davantage l'harmonisation des processus sont déjà envisagés (projet pilote d'échange de données, introduction d'*early dialog* OFSP). Ces projets devraient être évalués, le cas échéant, optimisés et poursuivis si nécessaire.
4. *Améliorer l'information et l'aide pour le CCPP et le PPCCP* : l'IPI devrait attirer l'attention de manière proactive sur les différences entre le PPCCP et le CCPP. En collaboration avec Swissmedic, l'IPI devrait simplifier l'identification des données du calendrier nécessaires à la demande pour les requérants.
5. *Prendre en compte les résultats pour l'analyse d'impact* : l'OFSP devrait examiner la nécessité d'une analyse d'impact. Si une analyse d'impact est réalisée, il convient de clarifier quelles mesures (internationales et nationales) seront prises en compte (régulations centrales, régulations tangentiellles, autres mesures).



## 1. Einleitung

Einleitend legen wir die Ausgangslage, den Untersuchungsgegenstand, die Fragestellungen und die für die Situationsanalyse gewählte Methodik dar.



### 1.1 Ausgangslage

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 18 Jahren gibt es nur wenige zugelassene Arzneimittel. Gleichzeitig fehlen bei den für Kinder nicht zugelassenen Arzneimitteln klinische Studien für Kinder. Gründe dafür sind spezifische wissenschaftliche Auflagen, ethische Bedenken und die Komplexität aufgrund der verschiedenen Entwicklungsphasen der Kinder sowie der notwendigen altersgerechten Darreichungsform. Dadurch steigt der Aufwand für die Durchführung von Studien. Zudem ist der Absatzmarkt für Kinderarzneimittel weniger lukrativ als jener für Erwachsene, da die Population kleiner und zusätzlich nach Entwicklungsphase fragmentiert ist.

Um die *Sicherheit und Versorgung*<sup>1</sup> mit Arzneimitteln für Kinder im Rahmen der ordentlichen Revision des Heilmittelgesetzes (HMG), die seit 1. Januar 2019 in Kraft ist,<sup>2</sup> zu verbessern, wurden deshalb zwei Massnahmen eingeführt beziehungsweise angepasst:

- Erstens muss bei Gesuchen um die Zulassung eines Arzneimittels ein pädiatrisches Prüfkonzept (PPK) eingereicht werden.<sup>3</sup> Diese Massnahme ist explizit an die Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Union angelehnt (EU-Kinderarzneimittelverordnung).<sup>4</sup> Zusätzlich werden bei Erstellung beziehungsweise Abschluss eines PPKs gewisse Boni und Anreize gewährt.<sup>5</sup>
- Zweitens wurden Massnahmen für Arzneimittel für seltene Krankheiten (AMSK) erlassen, da mehr als die Hälfte aller wichtigen Arzneimittel für seltene Krankheiten in der Versorgung von Kindern zur Anwendung kommen (AMSKK).<sup>6</sup> Hierzu wurde zunächst die Definition von Arzneimitteln für seltene Krankheiten angepasst.<sup>7</sup> Zudem wurde die Möglichkeit geschaffen, den von vergleichbaren ausländischen Arzneimittelbehörden erteilten Status als Arzneimittel für seltene Krankheiten auf die Schweiz übertragen zu lassen. Um die Erforschung und Entwicklung dieser Medikamente zu

---

<sup>1</sup> In der Botschaft zur Änderung des Heilmittelgesetzes vom 7. November 2012 (BBI 2013 1) definiert der Bundesrat in Kapitel 1.2.1 den Zweck der Regelungen zu Kinderarzneimitteln und erwähnt dabei neben der Arzneimittelsicherheit für Kinder auch die Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln auf dem Markt.

<sup>2</sup> Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21).

<sup>3</sup> Art. 54a HMG.

<sup>4</sup> Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

<sup>5</sup> Vgl. Darstellung D 1.1.

<sup>6</sup> Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2021): Pflichtenheft Situationsanalyse der Zulassungsmassnahmen «pädiatrisches Prüfkonzept (PPK)» und «wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten» bei Kindern, Bern.

<sup>7</sup> Art. 4 Abs. 1 Bst. a<sup>decies</sup> HMG.

fördern, können zudem für AMSK bei der Zulassung ein vereinfachtes Verfahren<sup>8</sup> und ein Unterlagenschutz von 15 Jahren beantragt werden.<sup>9</sup>

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat Interface Politikstudien Forschung Beratung in Luzern und Lausanne mit der Durchführung einer Situationsanalyse dieser Massnahmen beauftragt.<sup>10</sup> Die Situationsanalyse untersucht die bisherigen Erfahrungen der Beteiligten (vgl. Darstellung D 1.1) mit dem Vollzug des Instruments PPK und den Massnahmen zu AMSKK.

## 1.2 Untersuchungsgegenstand

Das nachfolgende Wirkungsmodell zeigt die Wirkungslogik für die Massnahmen auf. Es stellt die zu untersuchenden Massnahmen dar (Konzept), gibt eine Übersicht über die beteiligten Akteure sowie ihre Aufgaben (Vollzug) und Leistungen (Output) und beschreibt die erwarteten Wirkungen (Outcome und Impact).

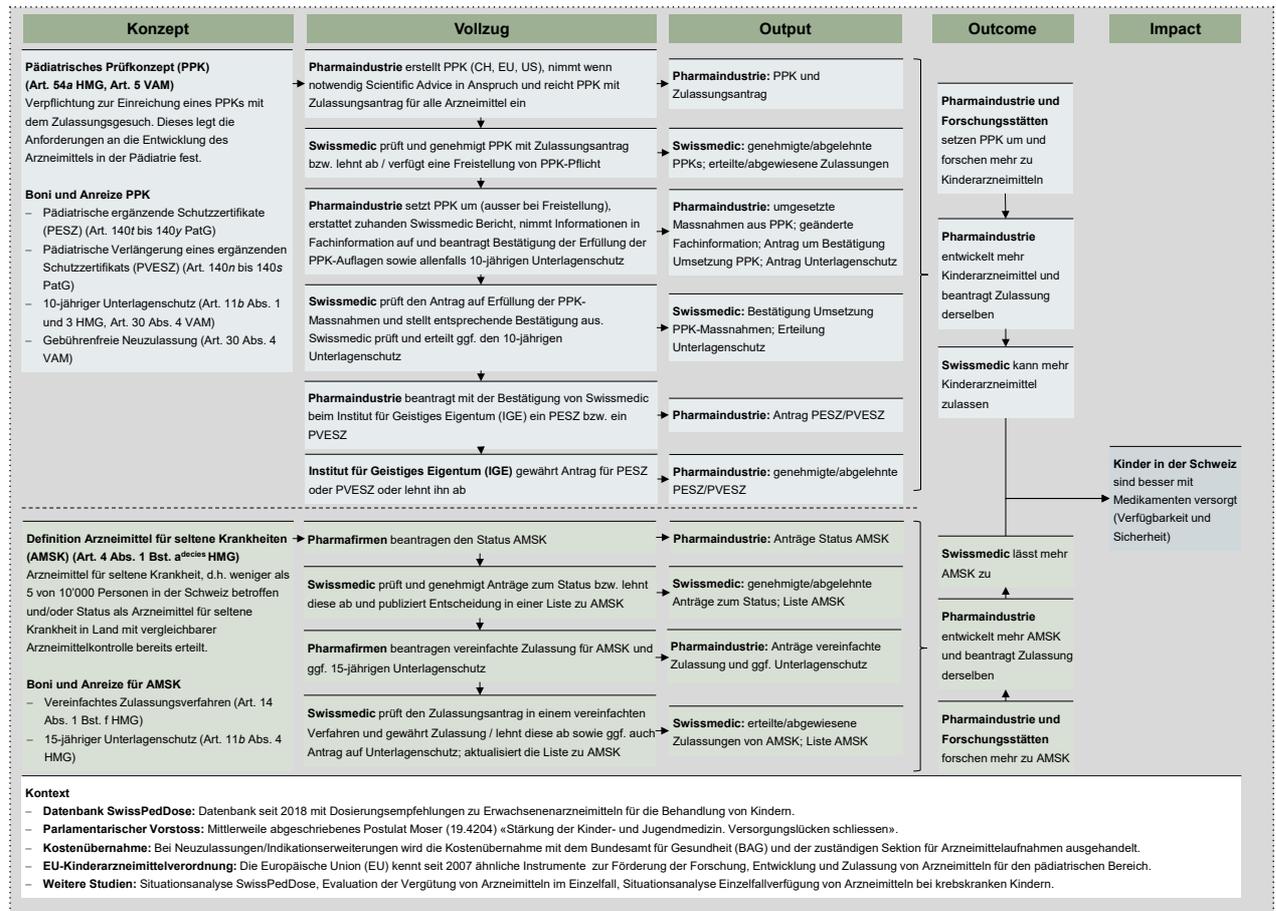
---

<sup>8</sup> Art. 14 Abs. 1 Bst. f HMG (bereits vor der Revision des HMG 2019 in Kraft).

<sup>9</sup> Art. 11b Abs. 4 HMG.

<sup>10</sup> Parallel dazu wird auch eine Situationsanalyse zur sicheren Anwendung von Kinderarzneimitteln (Massnahme SwissPedDose) durchgeführt. Mit dieser und der vorliegenden Studie reagiert der Bundesrat auf das mittlerweile abgeschriebene Postulat Moser (19.4207).

D 1.1: Wirkungsmodell zum Untersuchungsgegenstand



Quelle: eigene Darstellung Interface.

Legende: PPK = Pädiatrisches Prüfkonzept; AMSK = Arzneimittel für seltene Krankheiten; PVESZ = Pädiatrische Verlängerung eines ergänzenden Schutzzertifikats; PESZ = Pädiatrisches ergänzendes Schutzzertifikat; Swissmedic = Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte; IGE = Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum; HMG = Heilmittelgesetz; VAM = Arzneimittelverordnung; PatG = Patentgesetz; blau = Massnahmen PPK, grün = Massnahmen AMSK.

1.3 Fragestellungen und methodisches Vorgehen

Die Fragestellungen der Situationsanalyse lassen sich entlang von drei Ebenen gliedern: internationale Erfahrungen (EU), nationale Erfahrungen, Optimierungspotenzial. Die nachfolgende Darstellung fasst die Fragestellungen zusammen. Obwohl der Fokus insbesondere auf dem Vollzug liegt, werden auch Erwartungen in Bezug auf die Wirkungen zusammengetragen. Diese Erkenntnisse sollen dazu dienen, bereits jetzt allfällige Anpassungen am Vollzug der Massnahmen vorzunehmen und damit die Erreichung der Wirkungsziele zu optimieren.

**D 1.2: Fragestellungen**

<i>Ebene</i>	<i>Fragestellungen Pflichtenheft</i>	<i>Weiterentwickelte Fragestellungen durch das Projektteam</i>
Internationale Erfahrungen (EU)	Können aus der Einführung der PPK-Verpflichtung respektive den Massnahmen für wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten bei Kindern in der EU und den allfälligen Auswirkungen in den Bereichen Forschung und Entwicklung respektive Zulassung von Kinderarzneimitteln Lehren für die Schweiz gezogen werden? Falls ja, welche?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Welche Massnahmen gibt es?</li> <li>- Welche Lehren kann man aus dem Vollzug dieser Massnahmen ziehen?</li> <li>- Welche Auswirkungen haben die Massnahmen (Forschung, Entwicklung, Zulassung)?</li> <li>- Gibt es Unterschiede in Bezug auf den Vollzug und die Auswirkungen zwischen den Mitgliedstaaten?</li> <li>- Welche Lehren ergeben sich daraus für die Schweiz?</li> </ul> <p>→ Fokus Umsetzung sowie Wirkungen international und national</p>
Nationale Erfahrungen	Wie ist die Einführung des Instruments pädiatrisches Prüfkonzept (PPK) und der Massnahmen für Arzneimittel für seltene Krankheiten bei Kindern (AMSKK) aus der Sicht der zentralen Nutzenden (Zulassungsstellende, Swissmedic, IGE, BAG) zu beurteilen (Entwicklungen, Erfahrungen, Vorteile, Nachteile)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wie kann der Vollzug der Massnahmen PPK und AMSKK beschrieben werden? Haben sich die Instrumente seit ihrer Einführung verändert? Falls ja, warum?</li> <li>- Von wem werden die Massnahmen genutzt?</li> <li>- Wie ist der Vollzug zu beurteilen (Vorteile, Nachteile, Zweckmässigkeit, Machbarkeit, Verhältnismässigkeit, Schnittstellen)?</li> <li>- Welche Erwartungen haben die relevanten Akteure an die Massnahmen?</li> </ul> <p>→ Fokus Umsetzung national</p>
Optimierungspotenzial	Sehen die zentralen Nutzenden in Bezug auf die Massnahmen PPK und/oder AMSKK bei Kindern Optimierungsbedarf?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Welches Optimierungspotenzial gibt es für den Vollzug der Massnahmen in der Schweiz?</li> <li>- Welche ergänzenden Regulierungsmöglichkeiten können in Erwägung gezogen werden?</li> <li>- Welche Empfehlungen lassen sich daraus ableiten?</li> </ul> <p>→ Fokus Umsetzung national</p>

Quelle: eigene Darstellung Interface.

**1.4 Methodisches Vorgehen**

Im Folgenden beschreiben wir das methodische Vorgehen für die Situationsanalyse und zeigen seine Chancen sowie Grenzen auf.

**I Methodische Zugänge**

Die Situationsanalyse fusst auf drei methodischen Zugängen.<sup>11</sup>

- *Dokumentenanalyse*: Wir analysierten Grundlegendokumente aus der EU und der Schweiz (Evaluationsberichte aus der EU, wissenschaftliche Studien, relevante Gesetztexte) (vgl. Anhang A 1).
- *Qualitative Interviews*: Wir führten leitfadenzentrierte Interviews mit internationalen und nationalen Akteurinnen und Akteuren durch (vgl. Liste mit den Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern in Anhang A 2).
- *Auswertung quantitativer Daten*: Wir analysierten verfügbare quantitative Daten aus der EU (aus der Dokumentenanalyse) und aus der Schweiz (durch die zuständigen Behörden: die Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte Swissmedic und das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum IGE zur Verfügung gestellt). Die Daten zur EU erlauben es, Aussagen zu den Outputs und Outcomes der Massnahmen zu machen. Die Daten zur Schweiz liefern Informationen zu den Outputs der zentralen Massnahmen (z.B. Wie viele PPKs wurden eingereicht?) (vgl. Darstellung D 1.1).

<sup>11</sup> Anhang A 3 liefert einen Überblick über das Design (Fragestellungen und Methodik).

### I Vergleichsebenen

Das Untersuchungsdesign und die Erhebungsmethoden erlauben uns, Soll-Ist-, Quer- und Vorher-Nachher-Vergleiche durchzuführen:

- *Soll-Ist-Vergleiche*: Die Situationsanalyse prüft, ob die Massnahmen auch tatsächlich wie geplant umgesetzt werden.
- *Quervergleiche*: Die Situationsanalyse vergleicht den Vollzug der Massnahmen in der EU mit jenem in der Schweiz.
- *Vorher-Nachher-Vergleiche*: Die Situationsanalyse vergleicht die Situation vor Einführung der Massnahmen mit der Situation danach, um auch erste Erkenntnisse über die erwarteten Wirkungen zu gewinnen.

### I Chancen und Herausforderungen der Situationsanalyse

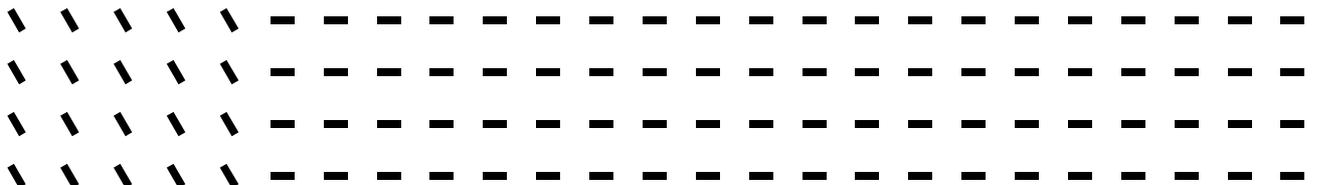
Das gewählte Untersuchungsdesign für die Situationsanalyse gewährt einen umfassenden Einblick in den Vollzug der Massnahmen zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln. Mit dem Einbezug der langjährigen Erfahrungen in der EU mit ähnlichen Massnahmen können zudem bereits jetzt allfällige Optimierungen der Massnahmen in der Schweiz anvisiert werden, um die geplanten Ziele auch tatsächlich zu erreichen.

Die gewählte Herangehensweise der Situationsanalyse birgt allerdings auch gewisse Herausforderungen. Nachfolgend erläutern wir, welche das sind und wie das Projektteam damit umgegangen ist.

- *Dokumentenanalyse*: Für die Dokumentenanalyse in der EU wurden primär Dokumente benutzt, deren Absender die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA), die Europäische Kommission (European Commission, EC) oder die Europäische Union selbst ist. Entsprechend resultiert eine eher interne Sichtweise auf die eigene Regulierung. Diese Sichtweise ergänzten wir durch den Einbezug wissenschaftlicher Studien. Zudem wurden die Erkenntnisse in den Interviews gespiegelt.
- *Interviews*: Auf Ebene der EU wurden drei Interviews durchgeführt. Die geringe Zahl birgt das Risiko einer selektiven Sichtweise. Die Auswahl der Interviews erfolgte deshalb iterativ, um Lücken nach dem ersten Gespräch mit dem zweiten und dritten Gespräch schliessen zu können. In Kombination mit der Dokumentenanalyse können wir so einen umfassenden Einblick gewähren. Es wurden auf der Ebene der EU keine Interviews mit der Pharmaindustrie (Zulassungsstellende) durchgeführt. Diese Lücke konnten wir durch die Interviews in der Schweiz teilweise schliessen, da wir hier mit Vertreterinnen und Vertretern der Pharmaindustrie sprachen, die insbesondere auch international tätig sind. Allerdings liessen sich keine Vertreterinnen und Vertreter von kleineren Pharmafirmen für ein Interview gewinnen.<sup>12</sup> Dies werden wir bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigen.
- *Thematischer Fokus*: Das Projektteam hat in den Interviews auch die erwarteten Wirkungen der Massnahmen thematisiert. Es handelt sich dabei aber nicht um eine Wirkungsanalyse. Dazu ist seit der Einführung der Massnahmen noch nicht ausreichend Zeit verstrichen, weswegen das BAG eine Studie zu einem späteren Zeitpunkt plant.

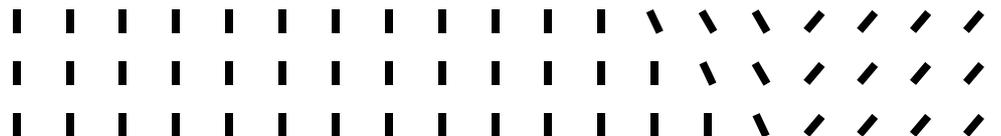
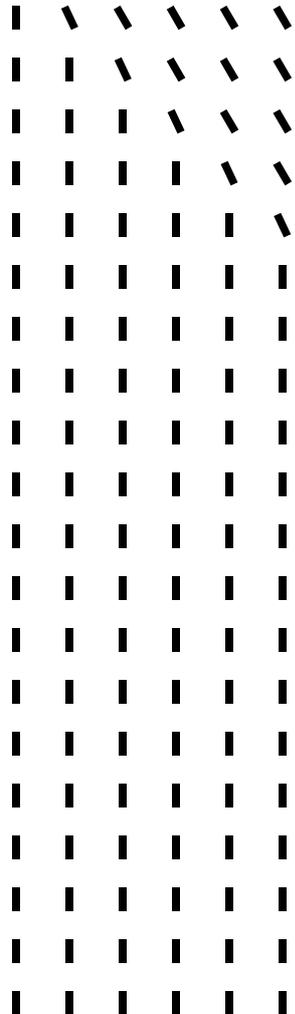
---

<sup>12</sup> Gemäss Auskunft der Vereinigung der Pharmafirmen in der Schweiz (vips) waren bis anhin weder die angefragten kleinen bis mittleren Firmen noch vips selbst in Kontakt mit dem PPK. Der Prozess mit den europäischen pädiatrischen Prüfkonzepten laufe überdies so reibungslos, dass die angefragten Firmen keine Notwendigkeit für ein Interview sähen.



## **2. Erfahrungen in der Europäischen Union**

**Dieses Kapitel zeigt auf, welche Erfahrungen in der Europäischen Union mit Massnahmen zur Förderung der Forschung, Entwicklung und Zulassung pädiatrischer Arzneimittel gemacht wurden.**



## 2.1 Einleitung

In diesem Kapitel werden die Fragestellungen zu den Erfahrungen auf Ebene der EU beantwortet (vgl. Darstellung D 1.2). Zunächst beschreiben wir dazu die relevanten europäischen Massnahmen. Anschliessend zeigen wir die Lehren zum Vollzug dieser Massnahmen und die Auswirkungen auf die Forschung, die Entwicklung und die Zulassung von Arzneimitteln für Kinder auf. Schliesslich ziehen wir basierend auf den Erfahrungen der EU ein Zwischenfazit, aus dem wir auch die Lehren für die Schweiz ableiten.

## 2.2 Beschreibung der relevanten Massnahmen

2007 hat die Europäische Union mit der EU-Kinderarzneimittelverordnung verschiedene Massnahmen eingeführt, um die Forschung von Arzneimitteln für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe zu fördern, die Entwicklung und die Verfügbarkeit der Arzneimittel zu vereinfachen und die Informationen zu ihrer Verwendung zu verbessern.<sup>13</sup> Folgende Massnahmen werden nachfolgend eingehend beschrieben: das pädiatrische Prüfkonzept, diverse Boni und Anreize sowie Institutionen und Netzwerke.

### 2.2.1 Pädiatrisches Prüfkonzept

Seit 2007 muss bei Anträgen für die Zulassung eines neuen Arzneimittels, einer Indikationserweiterung, einer neuen pharmazeutischen Form oder einer neuen Darreichungsform ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) entwickelt und beim Pädiatriciausschuss (Paediatric Committee, PDCO) der EMA eingereicht werden. Das PIP muss darlegen, wie die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit des Arzneimittels bei Kindern nachgewiesen werden kann.<sup>14</sup> Zusätzlich müssen Massnahmen für die Zubereitung des Arzneimittels zur annehmbaren, einfachen, sicheren und wirksamen Verwendung bei Kindern beschrieben werden.<sup>15</sup> Das PIP muss früh im Entwicklungsprozess und daher vor seiner Zulassung vom PDCO bewilligt werden.<sup>16</sup> Zudem müssen theoretisch die darin vereinbarten pädiatrischen Studien bereits vor dem Antrag auf das Inverkehrbringen des Arzneimittels durchgeführt und ausgewertet werden.<sup>17</sup> Arzneimittelentwickler können jedoch eine Freistellung (*waiver*) oder eine Zurückstellung (*deferral*) beantragen. Diese Instrumente sorgen dafür, dass Arzneimittel nur dann an der pädiatrischen Population getestet werden, wenn sie für Kinder sicher sind. Zudem soll damit verhindert werden, dass die Zulassung von Arzneimitteln für Erwachsene verzögert wird.

- *Freistellung*:<sup>18</sup> Bei einer bewilligten Freistellung muss der Arzneimittelentwickler keine pädiatrischen Studien im Rahmen eines PIPs durchführen. Eine Freistellung

---

<sup>13</sup> Erwägungsgrund 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>14</sup> Art. 15 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>15</sup> Art. 15 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>16</sup> Art. 17 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>17</sup> Art. 7 Abs. 1 Bst. a der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>18</sup> Art. 11 Abs. 1 Bst. a-c der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

wird gewährt, wenn das Arzneimittel bei Kindern potenziell unwirksam oder gefährlich ist, wenn die Krankheit lediglich bei Erwachsenen auftritt oder wenn kein neuer, signifikanter Nutzen gegenüber bestehenden pädiatrischen Arzneimitteln erzielt werden kann.

- *Zurückstellung*:<sup>19</sup> Bei einer Zurückstellung dürfen die pädiatrischen Studien später als die Erwachsenenstudien begonnen oder abgeschlossen werden. Zurückstellungen werden aus wissenschaftlichen und technischen Gründen oder aus Gründen der öffentlichen Gesundheit bewilligt. Sie werden auch gewährt, wenn pädiatrische Studien nicht gemäss Zeitplan umgesetzt werden können oder die Erwachsenenstudien vor den pädiatrischen Studien durchgeführt werden müssen.

Wurden alle Massnahmen aus einem PIP umgesetzt, kann eine Bestätigung der Umsetzung des PIPs (sog. Compliance Check) beim PDCO beziehungsweise bei den zuständigen nationalen Behörden beantragt werden (für nationale und dezentralisierte Verfahren sowie Verfahren der gegenseitigen Anerkennung).<sup>20</sup>

### 2.2.2 Boni und Anreize

Um die Arzneimittelentwickler für ihren Aufwand zur Erstellung der PIPs und zur Durchführung pädiatrischer Studien zu entschädigen, sieht die EU diverse Boni und Anreize vor.

#### I Pädiatrische Verlängerung eines ergänzenden Schutzzertifikats

Inhaberinnen und Inhaber eines ergänzenden Schutzzertifikats (ESZ) können den Schutz dieses Zertifikats um sechs Monate verlängern (paediatric supplementary protection certificate, paediatric SPC bzw. PVESZ), wenn der Zulassungsantrag alle Ergebnisse der pädiatrischen Studien aus einem bewilligten PIP enthält und wenn die Informationen aus diesen Studien in der Zusammenfassung der Merkmale des zuzulassenden Arzneimittels integriert wurden.<sup>21</sup> Anrecht auf Verlängerung haben neue, nicht bereits zugelassene Arzneimittel.<sup>22</sup> Dies gilt auch für bereits zugelassene Arzneimittel mit einem Patentschutz, sofern eine neue Indikation, eine neue Darreichungsform oder ein neuer Verabreichungsweg beantragt wird.<sup>23</sup> Eine Verlängerung wird auch dann erteilt, wenn die pädiatrischen Studien nicht zu einer neuen pädiatrischen Indikation führen.<sup>24</sup> Wird eine Zulassung über das dezentrale Verfahren oder das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung angestrebt (d.h. in einem Mitgliedstaat und nicht direkt über die EMA), so wird die Verlängerung nur dann gewährt, wenn das Arzneimittel in sämtlichen Mitgliedstaaten zugelassen worden ist.<sup>25</sup> Der Antrag um Verlängerung muss zwei Jahre vor Ablauf des Patentschutzes bei den jeweiligen nationalen Patentämtern gestellt werden.<sup>26</sup>

#### I Genehmigung für die pädiatrische Verwendung

Die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (paediatric-use marketing authorization, PUMA) ist für Arzneimittel ohne Patentschutz gedacht, die bereits für Erwachsene

<sup>19</sup> Art. 20. Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>20</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-procedure-paediatric-investigation-plan-compliance-verification-european-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-procedure-paediatric-investigation-plan-compliance-verification-european-medicines_en.pdf), Zugriff am 15.3.2022.

<sup>21</sup> Art. 36 Abs. 1 und 2 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>22</sup> Art. 36 Abs. 1 und Art. 7 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>23</sup> Art. 36 Abs. 1 und Art. 8 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>24</sup> Art. 36 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>25</sup> Art. 36 Abs. 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>26</sup> Art. 7 Abs. 4 und Art. 9 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über das ergänzende Schutzzertifikat für Arzneimittel (kodifizierte Fassung).

zugelassen sind und exklusiv für Kinder entwickelt werden. Wird ein solches Arzneimittel für die Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zugelassen, besteht ein Anrecht auf acht Jahre Datenexklusivität (d.h. Unterlagenschutz) und zwei weitere Jahre Marktexklusivität<sup>27</sup> (d.h. Alleinvertriebsrecht).<sup>28</sup> Zudem kann das Arzneimittel unter demselben Produktnamen und mit demselben Branding vermarktet werden, wie das bereits für Erwachsene zugelassene Produkt, sofern der Zulassungsinhaber derselbe ist. Um eine PUMA zu erhalten, müssen die Ergebnisse der pädiatrischen Studien aus einem bewilligten PIP mit dem Zulassungsantrag eingereicht werden. Ziel der PUMA ist es, die evidenzbasierte Verwendung von bestehenden Arzneimitteln bei Kindern zu fördern und dadurch die Verwendung ausserhalb des zugelassenen Anwendungsbereichs (sog. Off-Label-Use) zu reduzieren.

#### I Belohnung für Arzneimittel für seltene Krankheiten

In der EU erhalten Arzneimittel, die als Arzneimittel für seltene Krankheiten ausgewiesen sind,<sup>29</sup> zehn Jahre Marktexklusivität innerhalb der Gemeinschaft. Enthält ein Zulassungsantrag für ein AMSK die Ergebnisse aller Studien eines bewilligten PIPs, besteht für das Arzneimittel ein Anrecht auf zwei weitere Jahre Marktexklusivität (sog. *orphan reward*).<sup>30</sup> Durch diesen Anreiz sollen die Erforschung, die Entwicklung und das Inverkehrbringen von AMSK im pädiatrischen Bereich gefördert werden.

### 2.2.3 Institutionen und Netzwerke

Die EU hat mit der Kinderarzneimittelverordnung auch ein neues Forschungsnetzwerk und eine für die PIPs zuständige Institution gegründet.

#### I Europäisches Netzwerk der pädiatrischen Forschung

Das Europäische Netzwerk für pädiatrische Forschung bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency, Enpr-EMA) ist ein Netzwerk der Netzwerke: Es verbindet bereits bestehende nationale und europäische Netzwerke und Prüfzentren im Bereich der pädiatrischen Forschung.<sup>31</sup> Ziel des Enpr-EMA ist es, die Koordination und den Austausch zwischen den verschiedenen Akteuren zu fördern, administrative und wissenschaftliche Kompetenzen aufzubauen sowie unnötige Doppelstudien an der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu vermeiden.<sup>32</sup>

#### I Pädiatrieausschuss

Der Pädiatrieausschuss (PDCO) ist eine Institution innerhalb der EMA, die sich hauptsächlich mit der Beurteilung des Inhalts eines PIPs sowie den Anträgen auf Frei- oder

<sup>27</sup> Vorbehaltlich gewisser Ausnahmen bedeutet dies, dass keine weiteren Anträge eines ähnlichen Arzneimittels für seltene Krankheiten für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet bewilligt werden.

<sup>28</sup> Art. 38 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 und Art. 14 Abs. 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.

<sup>29</sup> Als Arzneimittel für seltene Krankheiten gelten Arzneimittel für Krankheiten, von denen nicht mehr als 5 von 10'000 Personen in der EU betroffen sind oder sofern das Arzneimittel nicht gewinnbringend vertrieben werden kann und keine bestehenden Arzneimittel mit ähnlichem Nutzen für die Krankheit in der EU zugelassen sein (Art. 3 Abs. 1 Bst. a und b der Verordnung [EG] 1411/2000).

<sup>30</sup> Art. 37 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>31</sup> Art. 44 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>32</sup> Art. 44 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

Zurückstellung auseinandersetzt.<sup>33</sup> Der PDCO setzt sich aus Mitgliedern des Ausschusses für Humanarzneimittel sowie aus Vertreterinnen und Vertretern der Mitgliedstaaten, der medizinischen Berufsgruppen und der Patientenverbände zusammen. Der Ausschuss deckt die relevanten pädiatrischen Wissenschaftsbereiche ab.<sup>34</sup>

Neben den beschriebenen Massnahmen wurden mit der EU-Kinderarzneimittelverordnung noch weitere Massnahmen eingeführt, auf die wir nicht näher eingehen (vgl. Anhang A 4), da sie für den Untersuchungsgegenstand nicht von zentraler Bedeutung sind.

### 2.3 Lehren in Bezug auf den Vollzug

In diesem Kapitel berichten wir über die Erfahrungen mit der Umsetzung der beschriebenen Massnahmen in der EU.

#### 2.3.1 Pädiatrisches Prüfkonzept

Die Befragten sind sich darin einig, dass vor allem die Erstellung der PIPs gut funktioniert – insbesondere für grössere Arzneimittelentwickler, die über die notwendigen fachlichen und personellen Ressourcen verfügen. Durch Prozessoptimierungen konnte der Vollzug in der PIP-Erstellung verbessert werden. Dies zeigt sich etwa am Rückgang des Anteils der notwendigen Änderungen an bewilligten PIPs (Modifikationen). Die Dokumentenanalyse bestätigt diese Erkenntnisse (vgl. Darstellung DA 6 im Anhang). Grundsätzlich zeigen die Interviews und die Dokumentenanalyse auch, dass die Umsetzung der PIPs mehrheitlich (57%) planmässig verläuft (vgl. Darstellung DA 7 im Anhang).<sup>35</sup>

Trotz dieser weitgehend planmässigen Umsetzung ergeben sich gewisse Probleme in der Durchführung der in den PIPs festgelegten Studien. Die Dokumentenanalyse zeigt, dass es in 43 Prozent der bewilligten PIPs zu Umsetzungsschwierigkeiten kommt. Probleme gibt es vor allem bei der Rekrutierung von Studienteilnehmenden (vgl. Darstellung DA 7 im Anhang). Kinder sind schwieriger für Studien zu rekrutieren, da diese Population kleiner ist und die Einwilligung der Eltern erforderlich ist. Die Rekrutierung wird auch durch konkurrierende PIPs im selben Fachgebiet und durch Zurückstellungen erschwert. Zurückstellungen erschweren die Rekrutierung, weil dadurch oft Arzneimittel bereits für Erwachsene zugelassen und entsprechend Off-Label auf dem Markt erhältlich sind. Der Anreiz, sein Kind für eine klinische Studie zur Verfügung zu stellen, sinkt entsprechend. Ein weiterer kritischer Aspekt in Bezug auf den Vollzug aus der Dokumentenanalyse ist die hohe Anzahl an Freistellungen, die im Verhältnis zu bewilligten PIPs gewährt werden (vgl. Darstellung DA 5 im Anhang).<sup>36</sup> Während Freistellungen grundsätzlich Kinder vor unnötigen Studien schützen sollen, können sie bei zu grosszügiger Gewährung dazu beitragen, dass Arzneimittel nicht an Kindern erforscht werden.

---

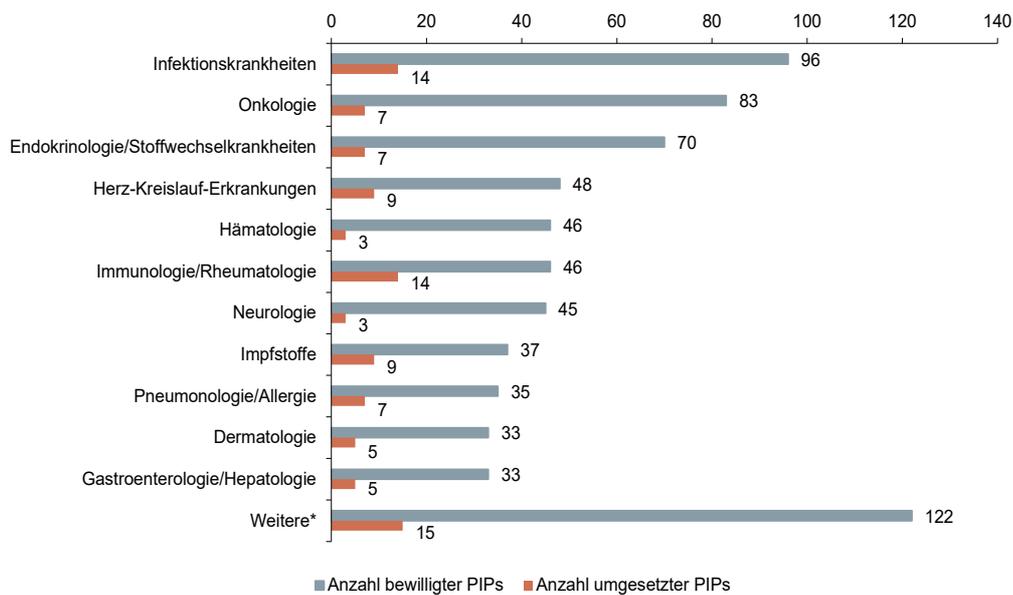
<sup>33</sup> Art. 6 Abs. 1 Bst. a und b der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>34</sup> Art. 4 Abs. 1 Bst. a-d der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>35</sup> Umsetzung meint hier, dass die pädiatrischen Studien durchgeführt wurden, die Ergebnisse in der Arzneimittelinformation aufgenommen wurden und der Pädiatrieausschuss (bzw. die dafür zuständige nationale Behörde) die Erfüllung der vereinbarten Massnahmen im PIP bestätigt hat (Compliance Check).

<sup>36</sup> EMA 2016, S. 21.

D 2.1: Gesamtanzahl bewilligter und umgesetzter PIPs pro Fachgebiet in der EU, 2007–2015



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA, 2016, S. 22).

Legende: PIP = Paediatric Investigation Plan; \* = beinhaltet folgende Fachgebiete: Ophthalmologie, Psychiatrie, Neonatologie/pädiatrische Intensivpflege, Uro-Nephrologie, Diagnostik, Gynäkologie, Transplantation, orthopädische Erkrankungen, Schmerzen, Anästhesiologie.

Zudem gibt es grosse Unterschiede bezüglich der Anzahl der PIPs nach Fachgebiet (vgl. Darstellung D 2.1): Zwischen 2007 und 2015 wurden über 800 PIPs in unterschiedlichen Fachgebieten bewilligt. Davon fällt ein Drittel in die drei Fachgebiete Infektionskrankheiten, Onkologie und Endokrinologie/Stoffwechselkrankheiten. Die Daten aus der Dokumentenanalyse zeigen auch, dass lediglich ein kleiner Anteil der bewilligten PIPs bereits umgesetzt wurde: Bis 2015 waren es nur rund 12 Prozent aller bewilligten PIPs. In der Immunologie/Rheumatologie (30,4%) ist der Anteil umgesetzter PIPs am höchsten, obwohl dieses Fachgebiet nicht unbedingt den höchsten pädiatrischen Therapiebedarf aufweist. Tatsächlich werden 55 Prozent aller PIPs für Therapiebereiche bewilligt, die gemeinsam nur für 16 Prozent der gesamten Krankheitslast bei Kindern verantwortlich sind (siehe Darstellung DA 10 im Anhang). Bei den umgesetzten PIPs handelt es sich meist um solche, die bereits in den Anfangsjahren der EU-Kinderarzneimittelverordnung bewilligt wurden. Dies liegt daran, dass die Umsetzung der PIPs sehr zeitintensiv ist. Entsprechend können kürzlich eingereichte PIPs gar noch nicht umgesetzt worden sein.<sup>37</sup> Insgesamt werden die Kosten für die Einhaltung der Anforderungen aus der EU-Kinderarzneimittelverordnung im Vergleich zum Ertrag aus den Boni und Anreizen als hoch eingeschätzt.<sup>38</sup>

<sup>37</sup> European Medicines Agency EMA (2016): 10-year Report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, London, S. 23.

<sup>38</sup> Gemäss einer Studie über die ökonomischen Auswirkungen der EU-Kinderarzneimittelverordnung betragen die totalen Kosten der neuen Regulierung im Zeitraum zwischen 2008 und 2015 rund 17 Milliarden Euro, während die zusätzlichen Erträge aus den verlängerten SPCs auf rund 1 Milliarde Euro schätzt werden. Siehe Varnai, Peter; Farla, Kristine; Simmonds, Paul; Oortwijn, Wija; Meindert, Lars; van Schothorst, Marien; Schiffers, Krijn; Stroetmann, Karl; Thiel, Rainer; Birov, Strahil (2016): Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives: Final Report, Brighton, S. 8.

Diese eher kritischen Erkenntnisse aus der Dokumentenanalyse zum Vollzug der PIPs werden durch die Interviews bestätigt: Auch die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner erachteten die Machbarkeit der PIP-Massnahmen als schwierig. Oft seien die Vorgaben für die Studienteilnehmenden wenig realistisch und der Aufwand für die Durchführung entsprechend hoch. Daneben bewerteten auch sie die Gewährung von Zurück- und Freistellungen als zu grosszügig. Bei den Freistellungen komme es teilweise vor, dass zwar die Krankheit selbst für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe nicht relevant sei, die Wirkmechanismen zur Bekämpfung der Krankheit jedoch durchaus Potenzial für den pädiatrischen Bereich hätten (z.B. in der Onkologie). Dennoch gewährt die aktuelle Formulierung der Verordnung bei solchen Fällen Freistellungen.

Darüber hinaus haben die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner weitere Kritikpunkte und Herausforderungen zum Vollzug der PIPs angebracht: Erstens hat der PDCO keine Möglichkeit, die Anträge zu priorisieren und sie demzufolge gemäss der Höhe des therapeutischen Nutzens für die pädiatrische Bevölkerung zu behandeln. Zweitens kommt es teilweise zu (unabsichtlichen) Verstössen gegen die vereinbarten Massnahmen (z.B. zu späte Einreichung). Drittens ist es für den PDCO schwierig, die Balance zu finden zwischen der Durchsetzung der exakten Einhaltung der in den PIPs vereinbarten Massnahmen und dem Verhindern der Verzögerungen für die Zulassung von Arzneimitteln für Erwachsene.

In den Interviews konnten auch Unterschiede im Vollzug der PIPs zwischen einzelnen EU-Mitgliedstaaten ausgemacht werden (vgl. Anhang A 7): Erstens kann es Unterschiede bei der Genehmigung pädiatrischer Studien für die PIPs geben, da diese von nationalen Ethikkommissionen bewilligt werden müssen, von denen nicht alle gleich entscheiden. Zweitens können sich aufgrund unterschiedlicher Ansprüche der nationalen Zulassungsstellen theoretisch Unterschiede bei der Behandlung der Zulassungsanträge im Hinblick auf den Compliance Check und den Zulassungsentscheid ergeben, wenn der Zulassungsantrag über einen Mitgliedstaat erfolgt. Hierzu liegen allerdings keine Informationen vor.

Folgendes Optimierungspotenzial identifizierten die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner beim Vollzug der PIPs:

- Anpassung des Abstraktionsniveaus der PIPs – Roadmap anstelle eines detaillierten Forschungsplans, um die Anzahl Modifikationen zu reduzieren
- Harmonisierung der Bewertung und Überwachung klinischer Studien durch die zuständigen Ethikkommissionen mit genaueren Vorgaben von der EU,<sup>39</sup> um die Durchführung und Planbarkeit klinischer Studien zu verbessern
- Bedingte Marktzulassung ermöglichen, wenn noch nicht alle Wirkungsstudien zum Zeitpunkt der Zulassung abgeschlossen sind – mit der Option, die restlichen Studien nach der Zulassung durchzuführen<sup>40</sup>
- Änderungen der Bedingungen zur Erteilung von Freistellungen, sodass Wirkmechanismen berücksichtigt werden können<sup>41</sup>

---

<sup>39</sup> Vgl. hierzu die Clinical Trials Regulation (Verordnung [EU] Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG).

<sup>40</sup> Solche bedingten Zulassungen sind bereits für gewisse Arzneimittel möglich: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>, Zugriff am 15.3.2022.

<sup>41</sup> Aus Sicht der Zulassungsinhaber dürfte dies schwer umzusetzen sein, da bei der Zulassung zwingend eine Indikation/Krankheit angegeben werden muss. Das würde wohl wiederum den

### 2.3.2 Boni und Anreize

#### I Pädiatrische Verlängerung eines ergänzenden Schutzzertifikats

Hinsichtlich der PVESZ ist das Fazit aus der Dokumentenanalyse eher negativ. Obwohl 55 Prozent der abgeschlossenen PIPs von dieser Verlängerung profitieren,<sup>42</sup> verpasst eine grosse Minderheit der Arzneimittelformulierer diese Möglichkeit. Grund dafür ist der komplexe Prozess zur Beantragung der Verlängerung und die zu knappe Frist von zwei Jahren vor Ablauf des Schutzes des ESZ, die für die Beantragung des PVESZ gilt.<sup>43</sup> Diese Frist entspricht oft nicht der Dauer, die für den Abschluss pädiatrischer Studien notwendig ist. Die Interviews in der EU und der Schweiz bestätigten dieses Erkenntnis. Zwar handle es sich beim PVESZ um den beliebtesten Bonus – insbesondere für Arzneimittel mit grossem Absatz –, jedoch sei die zweijährige Frist nicht zweckmässig. Zudem müssten die Anträge um Verlängerung in den Mitgliedstaaten separat gestellt werden, was den Prozess zusätzlich erschwere, weil die Prozesse und Anforderungen unterschiedlich sein können. Es gab diesbezüglich bereits Bestrebungen, die Prozesse zur Erteilung ESZs einheitlich zu organisieren.<sup>44</sup> Als zusätzlichen Punkt kritisierten die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner, dass der Bonus nicht gestaffelt – also unter Berücksichtigung des Beitrags zur Versorgung und Sicherheit von Kinderarzneimitteln – verliehen werde. Somit würden alle Resultate, die aus den PIPs resultieren, gleichermassen belohnt, selbst wenn für die pädiatrische Bevölkerung nur ein geringer Nutzen entstehe (z.B. Arzneimittel für eine Krankheit, die bei Kindern nur sehr selten vorkommt).

Zwischen den Mitgliedstaaten gibt es Unterschiede bei den Prozessen zur Verlängerung des ESZ, da dies im Kompetenzbereich der nationalen Patentämter liegt.

Folgende Optimierungsmöglichkeiten ergeben sich:

- Frist zur Beantragung der PVESZ anpassen
- Harmonisierung der Prozesse zur Erlangung der ESZ in den Mitgliedstaaten

#### I Genehmigung für die pädiatrische Verwendung

Eher schlecht schneidet auch das Instrument PUMA ab. Gemäss der Dokumentenanalyse wurden bis 2018 lediglich sechs PUMAs bewilligt.<sup>45</sup> Die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner gaben zwar an, dass der Bonus attraktiv sein könne, wenn die anschließende On-Label-Kostenübernahme der Arzneimittel durch die Krankenversicherung oder den Staat gewährleistet sei. Allerdings sei gerade dies oft entweder nicht gegeben oder für die Industrie nicht vorauszusehen, was die Attraktivität des Bonus stark reduziere. Es handelt sich bei diesen Produkten um Arzneimittel (oft auch Generika), die bereits auf dem Markt sind und Off-Label bei Kindern angewendet werden. Die zusätzlichen Einnahmen aus dem Vertrieb von On-Label-Arzneimitteln sind entsprechend limitiert. Zudem müssen

---

Off-Label-Use erhöhen. Zudem sind gewisse Wirkmechanismen eindeutig mit der Indikation bzw. der Krankheit verknüpft. Entsprechend liesse sich die Abstützung auf den Wirkmechanismus für die Erteilung der Freistellungen nicht auf alle Fachgebiete anwenden.

<sup>42</sup> European Commission EC (2017): State of the Paediatric Medicines in the EU. 10 years of the EU Paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council, S. 15.

<sup>43</sup> European Commission 2017, S. 16.

<sup>44</sup> [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13353-Medicinal-&-plant-protection-products-single-procedure-for-the-granting-of-SPCs\\_en](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13353-Medicinal-&-plant-protection-products-single-procedure-for-the-granting-of-SPCs_en), Zugriff am 15.3.2022.

<sup>45</sup> European Commission EC (2020): Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, Brussels, S. 27.

die Hersteller mit den einzelnen Mitgliedstaaten verhandeln, und oft ist der Gestaltungsspielraum für die Preise sehr begrenzt. Auch für die Wissenschaft sei die Attraktivität eher gering, da grundsätzlich wenig Interesse bestehe, bereits zugelassene, «alte» Medikamente zu erforschen. Mit der EU-Kinderarzneimittelverordnung wurden auch Forschungsgelder für diesen Bereich gesprochen.<sup>46</sup> Die Förderung ist aber ausgelaufen und war gemäss den Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern nicht optimal ausgestaltet (siehe Darstellung DA 4 im Anhang). Insgesamt äusserten die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner Zweifel daran, dass die Boni und Anreize ausreichend attraktiv sind, damit Arzneimittelentwickler «alte» Arzneimittel für Kinder weiterentwickeln und zur Zulassung bringen. Allenfalls müsse man stattdessen den evidenzbasierten Off-Label-Use fördern.

Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten können sich hier bezüglich der On-Label-Kostenübernahme ergeben, da diese in den einzelnen Staaten ausgehandelt werden muss. Zurzeit gibt es gemäss der Dokumentenanalyse allerdings keine nationalen Bestrebungen, die Kostenübernahme oder Preisfestsetzung beim On-Label-Use von pädiatrischen Arzneimitteln zu fördern.<sup>47</sup>

Folgendes Optimierungspotenzial ergibt sich für die PUMAs:

- Forschungsförderung optimaler gestalten (vgl. Darstellung DA 4 im Anhang)
- Evidenzbasierten Off-Label-Use fördern, statt auf On-Label-Use zu setzen
- Förderung On-Label-Use bei Kostenübernahme/Preisfestsetzung

#### I Belohnung für Arzneimittel für seltene Krankheiten (*orphan reward*)

Auch für den *orphan reward* ist das Fazit eher negativ. Gemäss der Dokumentenanalyse profitierten bis 2017 lediglich sieben Produkte von einer verlängerten Marktexklusivität.<sup>48</sup> Allgemein scheint die PVESZ attraktiver zu sein als der *orphan reward*, obwohl auch die PVESZ Mängel aufweist (vgl. Abschnitt zu den PVESZ). Die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner bestätigten diese Ergebnisse der Dokumentenanalyse.

Es wurden für den *orphan reward* keine spezifischen Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten und auch kein Optimierungspotenzial erkannt.

### 2.3.3 Institutionen und Netzwerke

#### I Europäisches Netzwerk der pädiatrischen Forschung

Das Enpr-EMA-Netzwerk wird positiv gewürdigt. Bis 2017 haben sich ihm 39 Netzwerke angeschlossen und der Austausch von Wissen und Best Practices funktioniert gemäss der Dokumentenanalyse sehr gut. Auch die internationale Kooperation konnte gefördert werden, da beim Enpr-EMA auch aussereuropäische Netzwerke aus Japan, Kanada und den USA mit dabei sind.<sup>49</sup> Das Netzwerk wurde in den Interviews ebenfalls sehr positiv gewürdigt, da es eine Bündelung des Fachwissens erlaube, was den Zugang der Industrie zu relevanten Expertinnen und Experten vereinfache. Zudem könne das Enpr-EMA als neutraler Broker zwischen den einzelnen Netzwerken agieren und wichtige Grundlagenarbeit für die EMA übernehmen. Als kritischer Punkt wurde in den Interviews jedoch erwähnt, dass das Netzwerk in seinem Handlungsspielraum aufgrund der institutionellen

<sup>46</sup> Art. 40 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>47</sup> <https://www.raps.org/regulatory-focus%E2%84%A2/news-articles/2017/7/10-years-in-eu-pediatric-use-marketing-authorization-called-a-disappointment>, Zugriff am 23.3.2022.

<sup>48</sup> European Commission 2017, S. 18.

<sup>49</sup> Tomasi, Paolo A.; Egger, Gunter F.; Pallidis, Chrissi; Saint-Raymond, Agnes (2017): Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation, in: *Pediatr Drugs*, (2017) 19, S. 509.

Anbindung an die EMA in seiner Autonomie beschränkt sei. Zudem seien auch nur wenige Vertreterinnen und Vertreter aus der Industrie mit dabei, weshalb das Netzwerk stark akademisch orientiert sei.

Aus den Interviews geht hervor, dass die Mitgliedstaaten im Enpr-EMA-Netzwerk unterschiedlich vertreten und aktiv sind, je nachdem wie gut die nationale Organisation im Bereich der pädiatrischen Forschung ist.

Weder in den Interviews noch in der Dokumentenanalyse wurde spezifisches Optimierungspotenzial für das Enpr-EMA-Netzwerk ausgemacht.

#### **I Pädiatrieausschuss**

Zur Beurteilung der Arbeit des PDCOs konnten insbesondere in den Interviews einige Informationen gewonnen werden. Die Interviews zeigen, dass sich innerhalb des PDCOs seit dessen Einführung positive Entwicklungen abzeichnen: Der PDCO habe im Lauf der Jahre die Anforderungen an die PIPs kontinuierlich verbessert, sodass diese einerseits den wissenschaftlichen Standards entsprechen und andererseits für die Industrie machbar seien. Hier versuche der PDCO auch, eine gewisse Flexibilität an den Tag zu legen.

Allerdings machten die Interviews auch deutlich, dass hier immer noch Optimierungspotenzial besteht: Der PDCO müsse neben den wissenschaftlichen Standards dem Thema Machbarkeit für die Industrie mehr Aufmerksamkeit schenken.

### 2.3.4 Synthese zum Vollzug

Die Darstellung D 2.2 fasst die wichtigsten Massnahmen und die wichtigsten Erkenntnisse zu ihrem Vollzug aus der Dokumentenanalyse (D) und den Interviews (I) zusammen. Wo vorhanden, werden auch die Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten sowie die Optimierungsmöglichkeiten zusammengefasst.

**D 2.2: Synthese zum Vollzug der wichtigsten Massnahmen aus der EU-Kinderarzneimittelverordnung**

Massnahme	Kurzbeschreibung	Hauptakteure	Wichtigste Erkenntnisse aus D und I	Unterschiede Mitgliedstaaten	Optimierungspotenzial
PIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Verpflichtung zur Einreichung eines pädiatrischen Prüfkonzepts vor Antrag um Zulassung</li> <li>– PIP stellt geplantes Forschungsdesign für Studien bei pädiatrischer Bevölkerung vor</li> <li>– Antrag um Zulassung nur möglich, wenn PIP erfolgreich umgesetzt (d.h. Compliance Check erfolgreich) (ausser bei Freistellung/Zurückstellung)</li> </ul>	PDCO, EMA, CHMP	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> Erstellung der PIPs funktioniert gut und die Umsetzung mit Einschränkungen auch (D+I)</li> <li>– <i>Negativ:</i> PIPs werden nicht in allen Fachgebieten gleich oft eingereicht und umgesetzt (D+I) – keine Möglichkeit zur Priorisierung der Behandlung der PIPs (I); Machbarkeit der in den PIPs festgelegten Studien nicht gewährleistet (Rekrutierung Studienteilnehmende als Hauptproblem) (D+I); Frei- und Zurückstellungen werden zu grosszügig gewährt (D+I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Unterschiede bei der Genehmigung der pädiatrischen Studien in PIPs durch nationale Ethikkommissionen</li> <li>– Unterschiede bei Entscheidung zur Zulassung, wenn Zulassungsantrag nicht über zentralisiertes Verfahren erfolgt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anforderungen Detailgrad PIPs ändern (Roadmap)</li> <li>– Harmonisierung der Studiengenehmigungen</li> <li>– Bedingte Marktzulassung</li> <li>– Anpassung der Bedingungen für Freistellungen – Wirkmechanismen statt Krankheiten berücksichtigen<sup>50</sup></li> </ul>
PVESZ (paediatric SPC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Möglichkeit zur sechsmonatigen Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats (PVESZ)</li> <li>– Antrag an Patentämter der Mitgliedstaaten (ESZs als nationale Rechte)</li> <li>– Bedingung: PIP erfolgreich umgesetzt (d.h. Compliance Check erfolgreich); Produkt in allen Mitgliedstaaten zugelassen, sofern keine zentrale Zulassung; Studienergebnisse widerspiegeln sich in den Produktinformationen</li> </ul>	PDCO, EMA, zuständige Behörden in den Mitgliedstaaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> attraktiver Bonus für Arzneimittel mit hohem Absatz (I)</li> <li>– <i>Negativ:</i> zweijährige Frist verhindert Ausschöpfen des Bonus für viele Arzneimittelentwickler (D+I); Beantragung in einzelnen Mitgliedstaaten erschwert Prozess für Arzneimittelentwickler (D+I); gleiche Belohnung für PIPs mit hohem pädiatrischem Nutzen wie für PIPs mit keinem pädiatrischen Nutzen (I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Unterschiedliche Prozesse und Bedingungen für Erteilung der ESZs durch die Mitgliedstaaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anpassung der zweijährigen Frist</li> <li>– Harmonisierung der Prozesse zur Erlangung der ESZs zwischen den Mitgliedstaaten</li> </ul>

<sup>50</sup> Vgl. Fussnote 41.

Massnahme	Kurzbeschreibung	Hauptakteure	Wichtigste Erkenntnisse aus D und I	Unterschiede Mitgliedstaaten	Optimierungspotenzial
PUMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acht Jahre Datenexklusivität und zwei weitere Jahre Marktexklusivität für Arzneimittel ohne Patent</li> <li>– Zudem Zugang zum zentralisierten Zulassungsweg, Gebührenerlasse, Vertrieb unter demselben Namen/Branding, wenn Zulassungsinhaber identisch</li> <li>– Bedingungen: PIP erfolgreich umgesetzt; Studienergebnisse werden in Produktinformationen wiedergegeben (d.h. Compliance Check erfolgreich)</li> </ul>	CHMP, PDCO, EMA, EC	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> –</li> <li>– <i>Negativ:</i> wenig Interesse der Industrie und der Forschung am Instrument (erst drei Bewilligungen) (D+I); Forschungsförderung war defizitär (I); Kostenübernahme ist häufig nicht gewährleistet / Möglichkeit der Preisgestaltung ist beschränkt (D+I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kostenübernahme und Preissetzung können zwischen den Mitgliedstaaten variieren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mehr Forschungsförderung und geringere Anforderungen bei solchen Studien</li> <li>– Evidenzbasierten Off-Label-Use fördern statt auf On-Label-Use setzen</li> <li>– Förderung Kostenübernahme/Preisfestsetzung bei On-Label-Use</li> </ul>
Orphan reward	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zwei zusätzliche Jahre Marktexklusivität für AMSKK</li> <li>– Bedingungen: PIP erfolgreich umgesetzt (d.h. Compliance Check erfolgreich); Studienergebnisse werden in den Produktinformationen wiedergegeben; das Produkt ist in allen Mitgliedstaaten zugelassen (sofern keine zentrale Zulassung)</li> </ul>	COMP, CHMP, PDCO, EMA, EC, zuständige Behörden in den Mitgliedstaaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> –</li> <li>– <i>Negativ:</i> wird selten genutzt – Marktgrösse entscheidender (lediglich sieben Produkte) (D+I)</li> </ul>	Keine Unterschiede identifiziert	Kein Optimierungspotenzial identifiziert; Massnahme wenig zweckmässig
Enpr-EMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Netzwerk von Netzwerken der pädiatrischen Forschung der Mitgliedstaaten sowie weiterer Staaten ausserhalb der EU</li> </ul>	EMA, PDCO, Industrievertreter/-innen und die einzelnen Netzwerke	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> Förderung des Austauschs von Wissen und Best Practices zwischen den Forschungsnetzwerken (D+I); vereinfachter Zugang der Industrie zu relevanten Experten/-innen (I); Förderung internationale Kooperation (I)</li> <li>– <i>Negativ:</i> schwache Vertretung der Industrie – sehr akademisch (I); eingeschränkter Handlungsspielraum (I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Netzwerke der Mitgliedstaaten unterschiedlich vertreten und unterschiedlich aktiv</li> </ul>	Kein Optimierungspotenzial identifiziert

<i>Massnahme</i>	<i>Kurzbeschreibung</i>	<i>Hauptakteure</i>	<i>Wichtigste Erkenntnisse aus D und I</i>	<i>Unterschiede Mitgliedstaaten</i>	<i>Optimierungspotenzial</i>
PDCO	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zuständige EMA-Behörde für Beurteilung von PIPs sowie Anträgen auf Frei- und Zurückstellungen</li> <li>– Mitglieder aus CHMP, Mitgliedstaaten, medizinischen Berufsgruppen, Patientenverbände</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Positiv: Verbesserung des Rollenverständnisses im Zeitverlauf (I)</li> <li>– Negativ: zu schwache Berücksichtigung der Machbarkeit von PIPs (I)</li> </ul>	Nicht relevant	Stärkeren Fokus auf Machbarkeit der PIPs legen

Quelle: eigene Darstellung Interface.

Legende: PIP = Paediatric Investigation Plan; ESZ = ergänzendes Schutzzertifikat (Supplementary Protection Certificate, SPC); PVESZ = pädiatrische Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikats, PUMA = Paediatric-Use Marketing Authorisation; *Orphan reward* = Belohnung für Arzneimittel für seltene Krankheiten; Enpr-EMA = European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA); PDCO = Paediatric Committee; CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; AMSKK = Arzneimittel für seltene Krankheiten bei Kindern; D = Information aus Dokumentenanalyse; I = Information aus Interviews.

## 2.4 Lehren in Bezug auf die Auswirkungen

Dieses Kapitel geht auf die Auswirkungen der Massnahmen aus der EU-Kinderarzneimittelverordnung auf die Forschung, die Entwicklung und die Zulassung von Kinderarzneimitteln ein.<sup>51</sup> Wir fokussieren dabei auf jene Massnahmen, die auch für die Schweiz zentral sind: PIP sowie Boni und Anreize.

### 2.4.1 Forschung

Die Dokumentenanalyse zeigt, dass sich seit der Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung insbesondere die Anzahl Neugeborener (Kinder bis vier Wochen), die an pädiatrischen Studien teilnehmen, stark erhöht hat (vgl. Darstellung DA 8 im Anhang). Darüber hinaus haben die PIPs dazu geführt, dass Jugendliche routinemässig in pädiatrischen Studien berücksichtigt und nicht wie Erwachsene behandelt werden (vgl. Darstellung DA 12 im Anhang).<sup>52</sup> Die Interviews bestätigten diese Erkenntnisse.<sup>53</sup> Die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner fügten überdies an, dass dank der PIPs die pädiatrische Forschung systematischer durchdacht werde und sich dadurch die Konsistenz der pädiatrischen Studien habe erhöhen können.

Als kritischen Punkt bezüglich der Forschung erachteten die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner die Tatsache, dass sich die Forschung nach wie vor sehr stark an Erwachsenen orientiere und daher zu wenig auf den pädiatrischen Therapiebedarf abgestimmt sei (vgl. Abschnitt 2.2.1). Die Dokumentenanalyse zeigt auch auf, dass wohl weiterhin keine Daten für den pädiatrischen Bereich vorliegen – insbesondere bei Neugeborenen: Noch immer befinden sich nämlich auf vielen Arzneimitteln pädiatrische Gegenanzeigen und Warnhinweise.<sup>54</sup>

Es gab weder in der Dokumentenanalyse noch in den Interviews Hinweise auf spezifische Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten.

Bezüglich des Optimierungspotenzials kann hier erneut eine bessere Förderung der Forschung an «alten» Arzneimitteln angefügt werden (vgl. Optimierungspotenzial zu PUMA in Darstellung D 2.2). Optimierungspotenzial besteht zudem bei den Anpassungen der Bedingungen zur Erteilung von Freistellungen: Würde man sich anstelle der Krankheiten auf die Wirkmechanismen abstützen, gäbe es weniger Freistellungen und entsprechend mehr pädiatrische Studien.

### 2.4.2 Entwicklung

Arzneimittelentwickler können sich bei Fragen zur Entwicklung von Arzneimitteln an die EMA wenden und wissenschaftlichen Rat einholen. Bei pädiatrischen Fragen ist die wissenschaftliche Beratung kostenlos. Darstellung DA 9 im Anhang zeigt, dass sich die Nachfrage nach Beratungen zu pädiatrischen Fragen seit Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung mehr als verdoppelt hat. Insbesondere kleine Arzneimittelentwickler profitieren von den kostenlosen Beratungen, da sie intern häufig nicht über das notwendige

<sup>51</sup> Die Wirkungen werden über alle Massnahmen hinweg beschrieben.

<sup>52</sup> Tomasi et al. 2017, S. 505–513.

<sup>53</sup> Obwohl sich in den Interviews in der Schweiz vereinzelt Personen auch kritisch dazu äusserten, dass im Rahmen der PIPs Studien mit Jugendlichen verlangt würden, da sich diese nicht zwingend von Erwachsenen unterscheiden würden und tatsächlich ein Grossteil der Dosierungsempfehlungen für 12- bis 17-Jährige identisch mit den Empfehlungen für Erwachsene sei.

<sup>54</sup> Wimmer, Stefan; Rascher, Wolfgang; Neubert, Antje (2019): Wie häufig betreffen Gegenanzeigen und Warnhinweise in deutschen Fachinformationen pädiatrische Patienten, in: *Klin Padiatr*, 2019/81, S. 194.

Fachwissen verfügen.<sup>55</sup> Auch die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner werteten den Einfluss der PIPs auf die Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln positiv: Dank der PIPs habe sich der Dialog zwischen den Behörden, den Forschenden und der Industrie verbessert. Die pädiatrischen Studien würden zudem in der Entwicklung von Arzneimitteln mitgedacht, es habe demnach bei Arzneimittelentwicklern eine Veränderung in der Denkweise stattgefunden. Insbesondere würde der pädiatrische Bereich dort profitieren, wo man Kinder tatsächlich als kleine Erwachsene behandeln und Resultate entsprechend herunterskalieren könne. Wie bereits im vorangehenden Abschnitt erwähnt, wurde aber auch bei der Entwicklung die nach wie vor starke Orientierung an der Krankheitslast der Erwachsenen kritisiert.

Auch hierzu gab es in den analysierten Datenquellen keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten. Für die Optimierungsmöglichkeiten verweisen wir auf den vorangehenden Abschnitt.

### 2.4.3 Zulassung

Mit der Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung hat sich die Zahl zugelassener Arzneimittel, Indikationen und Dosierungen in der Pädiatrie verdoppelt (vgl. Darstellung D 2.3).<sup>56</sup> Allerdings ist diese Zunahme nicht zwingend in Therapiebereichen zu verzeichnen, die für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe relevant sind: Knapp 44 Prozent aller neu zugelassenen pädiatrischen Arzneimittel und Indikationen entfallen auf die zwei Therapiebereiche (Infektionskrankheiten und Parasitenbefall sowie Endokrine, Blut und Immunstörungen), die gemeinsam gerade mal 11 Prozent der pädiatrischen Krankheitslast ausmachen (vgl. Darstellung DA 10 im Anhang). Dies ist unter anderem eine Konsequenz davon, dass sich Forschung und Entwicklung nach wie vor stark an den Bedürfnissen der Erwachsenen orientieren.

Im Hinblick auf Arzneimittel für seltene Krankheiten resultierten im Verhältnis zu Arzneimitteln für häufige Krankheiten weniger neue Zulassungen. Aus den bewilligten PIPs für seltene Krankheiten zwischen 2007 und 2015 (N = 150) resultierten neun neue pädiatrische Zulassungen (vgl. Darstellung DA 11 im Anhang). Dies entspricht einem Anteil von 6 Prozent an allen eingereichten PIPs. Bei Arzneimitteln gegen häufige Krankheiten haben 12 Prozent aller PIPs zu neuen pädiatrischen Zulassungen geführt. Allerdings ist es möglich, dass die Wirkungen hier noch nicht gut ersichtlich sind, da die Umsetzung von PIPs bei AMSK schwieriger und entsprechend langwieriger ist als bei Arzneimitteln gegen häufige Krankheiten.

Die Interviews bestätigten die Erkenntnisse aus der Dokumentenanalyse: Eine Zunahme von neuen pädiatrischen Arzneimitteln sei seit Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung spürbar. Allerdings wurde auch hier wieder auf die Diskrepanz zwischen den zugelassenen Arzneimitteln und der tatsächlichen pädiatrischen Krankheitslast verwiesen. Zudem hat sich gemäss den befragten Personen keine grosse Veränderung im Off-Label-Use ergeben, da kaum «alte» Medikamente neu für die Anwendung in der Pädiatrie erforscht und entwickelt wurden (vgl. Abschnitt zur Genehmigung für die pädiatrische Verwendung). Schliesslich kritisierten die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner auch, dass eine Zulassung nicht identisch mit der Verfügbarkeit von Arzneimitteln sei: Firmen könnten sich entscheiden, ein zugelassenes Arzneimittel nicht in Verkehr zu bringen,

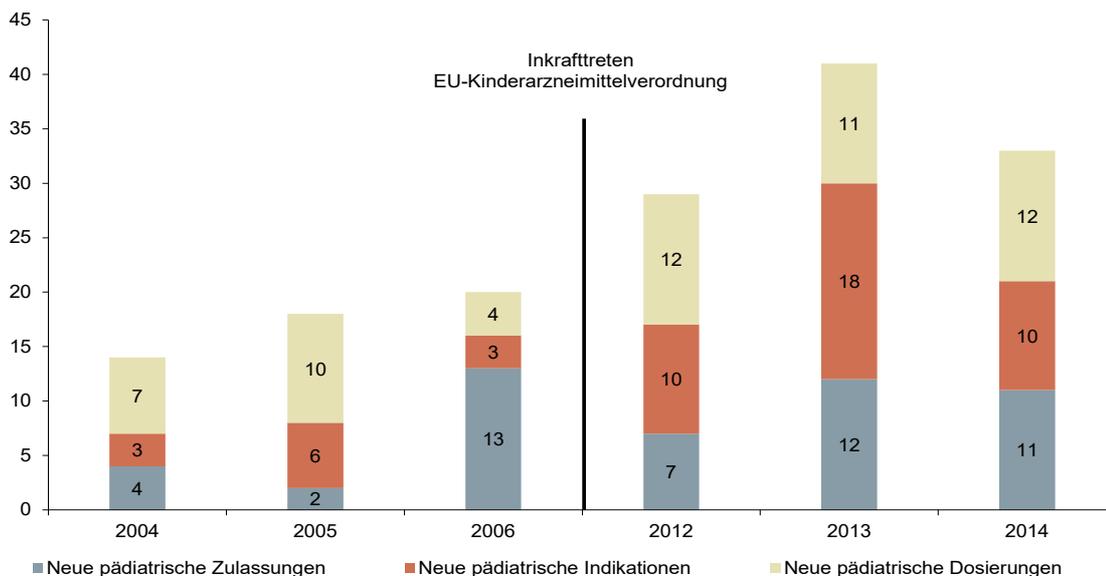
---

<sup>55</sup> Informationen aus den Interviews.

<sup>56</sup> Es scheint in Ländern und Regionen mit Pflicht für ein pädiatrisches Prüfkonzept auch öfter zu pädiatrischen Marktzulassungen und Indikationen zu kommen (vgl. Darstellung DA 13 im Anhang).

wenn beispielsweise die On-Label-Kostenübernahme nicht gewährleistet sei.<sup>57</sup> Zudem wurde erwähnt, dass teilweise die Prozesse von der Forschung und Entwicklung bis zur Zulassung und Kostenübernahme schlecht aufeinander abgestimmt seien, was die Unsicherheiten für die Arzneimittelentwickler erhöhe und sie von einer Markteinführung abhalten könne.

**D 2.3: Vergleich Anzahl neuer pädiatrischer Zulassungen, Indikationen und Dosierungen vor und nach Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung, 2004–2014**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (2016, S. 12).

Die Verfügbarkeit von Arzneimitteln ist denn auch der Hauptunterschied, der zwischen den Mitgliedstaaten auszumachen ist. Dies kann verschiedene Gründe haben. Erstens führen Lizenzinhaber Arzneimittel oft zuerst in reichen Ländern ein, damit sie später von höheren Durchschnittspreisen profitieren können (gestaffelte Markteinführung).<sup>58</sup> Zweitens müssen die PVESZs auf nationaler Ebene bei den jeweiligen Patentämtern beantragt werden. Nicht alle Behörden entscheiden identisch über die Gewährung eines PVESZ, was sich auch auf die Markteinführung auswirken kann.<sup>59</sup> Drittens hat ein gewährtes PVESZ nicht in allen Staaten den gleichen ökonomischen Wert, was die Markteinführung

<sup>57</sup> Sie riskieren damit allerdings, dass ihnen die Zulassung entzogen wird, denn die EU wie auch die Schweiz (Art. 16a HMG) kennen hier die sogenannte «Sunset Clause». Gemäss dieser Klausel müssen Arzneimittel innerhalb von drei Jahren nach der Zulassung auch in Verkehr gebracht werden. Ansonsten erlischt die Zulassung (Art. 14 Abs. 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004). In der EU gilt zusätzlich, dass pädiatrische Indikationserweiterungen spätestens nach zwei Jahren in Verkehr gebracht werden müssen, sofern für das Arzneimittel bereits andere Indikationen in Verkehr gebracht wurden (Art. 33 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006). Ist dies nicht der Fall und wurden Boni und Anreize (PVESZ, orphan reward, PUMA) in Anspruch genommen, so muss die Zulassung übertragen beziehungsweise Einsicht in die Unterlagen gewährt werden (Art. 35 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006).

<sup>58</sup> European Commission 2020, S. 45–48.

<sup>59</sup> European Commission EC (2018): Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe: Final Report, S. 30.

ebenfalls beeinflussen kann.<sup>60</sup> Viertens kommt es eher zu einer Markteinführung, wenn die Kostenübernahme gewährleistet ist, was nicht in allen Staaten der Fall sein muss.<sup>61</sup>

In den Interviews wurden Optimierungsmöglichkeiten diskutiert, um die Verfügbarkeit in den einzelnen Mitgliedstaaten zu verbessern:

- Anpassung der Bedingungen zur Gewährung der Boni (v.a. PVESZ), sodass Arzneimittel, die höhere Beiträge an den therapeutischen Bedarf der pädiatrischen Bevölkerung leisten, mehr belohnt werden oder von einem längeren Schutz profitieren
- Kopplung der Zulassungserteilung an die tatsächliche Markteinführung
- Harmonisierung der Prozesse, insbesondere der Kostenübernahme

---

<sup>60</sup> Varnai et al. 2016, S. 43–44.

<sup>61</sup> Hierzu laufen Bestrebungen, die health technology assessments (HTA) (<https://www.eunetha.eu/>, Zugriff am 20.3.2022) bzw. die Preisverhandlungen (vgl. <https://bene-luxa.org/>, Zugriff am 20.3.2022) zu harmonisieren.

### 2.4.4 Synthese zu den Auswirkungen

Die nachfolgende Darstellung fasst die wichtigsten Erkenntnisse zu den Auswirkungen der Massnahmen aus der EU-Kinderarzneimittelverordnung auf Forschung, Entwicklung und Zulassung aus der Dokumentenanalyse (D) und den Interviews (I) zusammen. Wo vorhanden, werden auch die Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten sowie die Optimierungsmöglichkeiten zusammengefasst.

**D 2.4: Übersicht wichtigste Auswirkungen auf Forschung, Entwicklung und Zulassung in der EU**

Auswirkungen	Wichtigste Erkenntnisse	Unterschiede Mitgliedstaaten	Optimierungspotenzial
Forschung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv</i>: mehr pädiatrische Studien (D+I), mehr Neugeborene und Jugendliche in pädiatrischen Studien (D), Forschung wird systematisch durchdacht – gewinnt an Konsistenz (I)</li> <li>– <i>Negativ</i>: nach wie vor starke Orientierung an Erwachsenen – keine Abstimmung auf pädiatrischen Therapiebedarf (D+I)</li> </ul>	Keine Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten ausgemacht	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mehr Förderung der Forschung an «alten» Arzneimitteln</li> <li>– Anpassung der Bedingungen für Freistellungen – Wirkmechanismen statt Krankheiten berücksichtigen<sup>62</sup></li> </ul>
Entwicklung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv</i>: Anstieg der Nachfrage nach pädiatrischer Beratung durch EMA (D); Dialog mit Behörden, Forschenden und Industrie verbessert (I); Veränderung der Denkweise – Pädiatrie wird mitgedacht (I)</li> <li>– <i>Negativ</i>: nach wie vor starke Orientierung an Erwachsenen – keine Abstimmung auf pädiatrischen Therapiebedarf (I)</li> </ul>	Keine Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten ausgemacht	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mehr Förderung der Forschung an «alten» Arzneimitteln</li> <li>– Anpassung der Bedingungen für Freistellungen – Wirkmechanismen statt Krankheiten berücksichtigen<sup>63</sup></li> </ul>
Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv</i>: Zunahme neuer pädiatrischer Arzneimittel und pädiatrischer Indikationen (D+I)</li> <li>– <i>Negativ</i>: wenige Zulassungen von AMSK für Kinder (D); keine grosse Veränderung beim Off-Label-Use (I); Zulassung ≠ Verfügbarkeit (I); nach wie vor starke Orientierung an Erwachsenen – keine Abstimmung auf pädiatrischen Therapiebedarf (D+I); Unsicherheiten für Industrie aufgrund von wenig harmonisierten Prozessen zur Kostenübernahme (I)</li> </ul>	Verfügbarkeit der Arzneimittel in den Mitgliedstaaten kann unterschiedlich sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anpassung der Bedingungen zur Gewährung der Boni (v.a. PVESZ), sodass Arzneimittel, die höhere Beiträge an den therapeutischen Bedarf der pädiatrischen Bevölkerung leisten, mehr belohnt werden oder von einem längeren Schutz profitieren</li> <li>– Kopplung der Zulassung an die Markteinführung</li> <li>– Harmonisierung der Prozesse, insbesondere zur Kostenübernahme</li> </ul>

Quelle: eigene Darstellung Interface.

Legende: EMA = European Medicines Agency; AMSK = Arzneimittel für seltene Krankheiten; D = Dokumentenanalyse; I = Interviews.

<sup>62</sup> Vgl. Fussnote 41.

<sup>63</sup> Vgl. Fussnote 41.

## 2.5 Zwischenfazit

Basierend auf den Erkenntnissen aus den Kapiteln 2.2 bis 2.4 ziehen wir nachfolgend ein Fazit zu den Fragestellungen betreffend die Erfahrungen der EU. Grundsätzlich entsteht der Eindruck, dass die EU-Kinderarzneimittelverordnung zwar die Förderung von pädiatrischen Studien etwas voranbringt, allerdings nicht dem pädiatrischen Bedarf an Arzneimitteln entspricht.

### I Welche Massnahmen auf europäischer Ebene gibt es?

Mit der EU-Kinderarzneimittelverordnung wurden wichtige Massnahmen zur Förderung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln eingeführt.<sup>64</sup> Dazu gehört erstens das pädiatrische Prüfkonzept (PIP). Zweitens wurden Boni und Anreize eingeführt (PVESZ, PUMA, *orphan reward*). Drittens wurden ein gesamteuropäisches Forschungsnetzwerk (Enpr-EMA) und der Pädiatrieausschuss (PDCO) gegründet.<sup>65</sup>

### I Welche Lehren kann man aus dem Vollzug dieser Massnahmen ziehen?

Erstens zeigt sich die *PIP-Umsetzung als ungenügend*. Trotz kontinuierlicher Verbesserungen im Prozess der PIPs bleibt die 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. Dazu tragen die grosszügige Gewährung von Zurückstellungen sowie die Vorgaben für die Studienteilnehmenden und die damit verbundenen Rekrutierungsschwierigkeiten bei.

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 sehr selten genutzt.

Drittens wird das *PDCO von einigen Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern als zu akademisch* wahrgenommen, was sich negativ auf die Machbarkeit der PIPs auswirkt.

### I 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 und Jugendliche in pädiatrischen Studien, höhere Qualität der Studien).

Wie die Forschung orientiert sich auch die *Arzneimittelentwicklung* zu wenig am therapeutischen Bedarf von Kindern 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

<sup>64</sup> Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.

<sup>65</sup> Eine Übersicht über weitere Massnahmen findet sich in Anhang A 4.

notwendigerweise zur Markteinführung und damit zur Verfügbarkeit für die Patientinnen und Patienten.<sup>66</sup>

**I** 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 herbeiführen.<sup>67</sup>

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.

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* je nach Mitgliedstaat variieren, abhängig davon, wie attraktiv der Markt für die Arzneimittelentwickler ist (z.B. Einfachheit der Prozesse, Kostenübernahme, Möglichkeiten zur Preisgestaltung/Gewinnerzielung).

**I** Welche Lehren ergeben sich daraus für die Schweiz

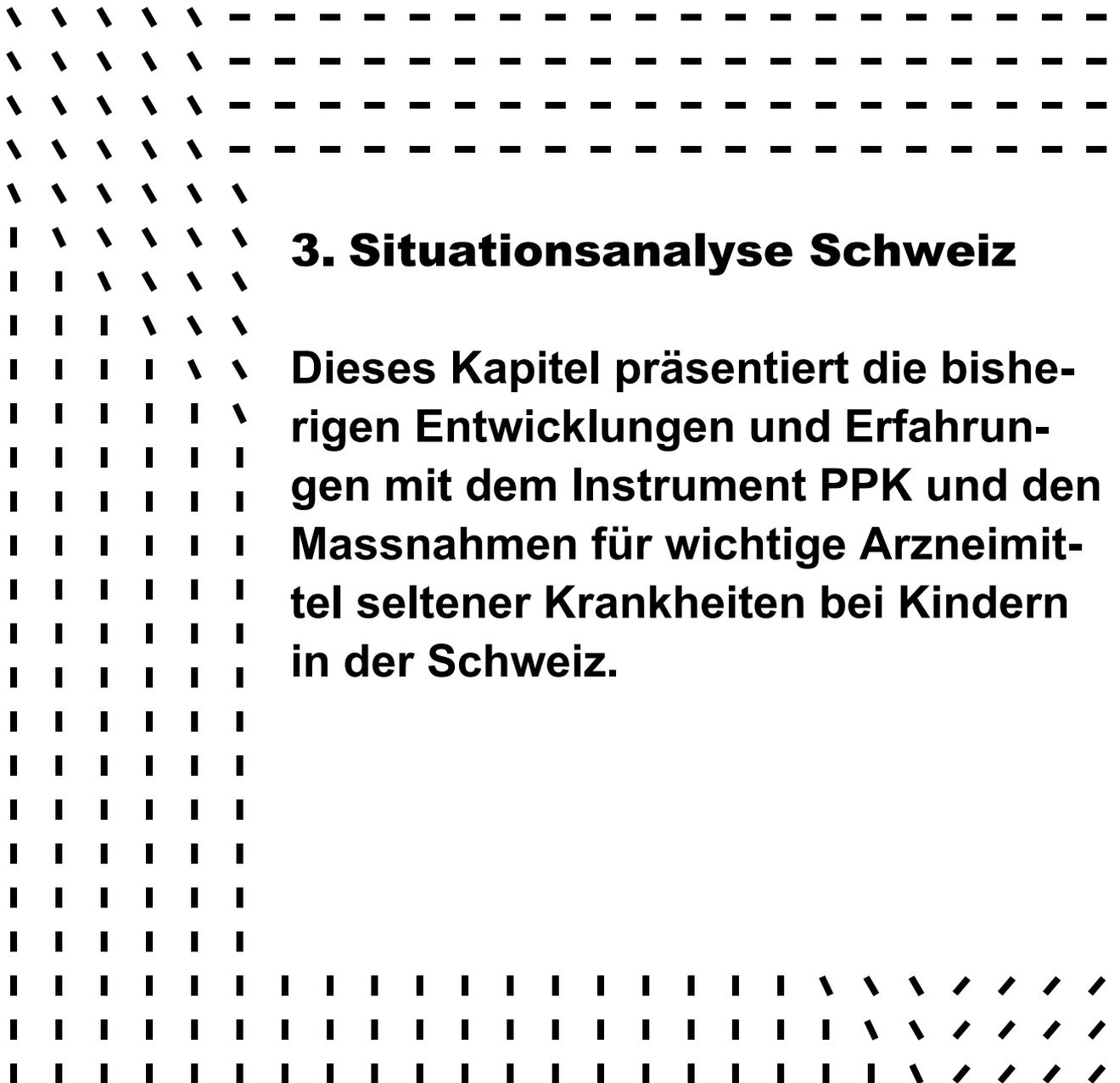
1. *Auswirkungen auf therapeutischen Bedarf beobachten*: Die Abstimmung von Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln ist weiterhin schlecht auf den pädiatrischen Bedarf abgestimmt. Entsprechend sollte auch in der Schweiz ein Augenmerk auf die Entwicklungen in diesem Bereich gelegt werden und es sollten eventuell auch die Erwartungen diesbezüglich angepasst werden.
2. *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.
3. *Machbarkeit der PPKs sicherstellen*: Die Vorgaben für die in den PPKs festgelegten Studien müssen umsetzbar sein. Realitätsfremde Vorgaben stellen eine Herausforderung für die Industrie dar und führen letztlich zu Modifikationen (z.B. Antrag um Zurückstellung).
4. *Prozesse prüfen und gegebenenfalls optimieren*: Eine Abstimmung zwischen den Prozessen – insbesondere jenem der Zulassung und jenem der Kostenübernahme – erhöht die Attraktivität eines Standorts für die Industrie und kann die Verfügbarkeit von pädiatrischen Arzneimitteln verbessern.<sup>68</sup>

---

<sup>66</sup> Vgl. Fussnote 57.

<sup>67</sup> Verordnung (EG) Nr. 536/2014.

<sup>68</sup> Schliesslich zeigt die Studie auch, dass mit den EU-Massnahmen wenig im Bereich des Off-Label-Use geschehen ist. Da sich dies eher auf die Sicherheit der Arzneimittel bezieht und weniger auf die Verfügbarkeit, wird darauf aber an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.



### **3. Situationsanalyse Schweiz**

**Dieses Kapitel präsentiert die bisherigen Entwicklungen und Erfahrungen mit dem Instrument PPK und den Massnahmen für wichtige Arzneimittel seltener Krankheiten bei Kindern in der Schweiz.**

### 3.1 Einleitung

Dieses Kapitel beantwortet die Fragestellungen zu den Erfahrungen auf Ebene der Schweiz (vgl. Darstellung D 1.2). Zunächst beschreiben wir die relevanten Massnahmen. Im Anschluss berichten wir über die Erfahrungen zum Vollzug dieser Massnahmen. Schliesslich werden die Erwartungen der Interviewpartnerinnen und Interviewpartner hinsichtlich der Wirksamkeit der Massnahmen zur Zielerreichung dargestellt, um daraus bereits jetzt allfälligen Handlungsbedarf abzuleiten.

### 3.2 Beschreibung der relevanten Massnahmen

2019 hat die Schweiz mit der Revision des HMG verschiedene Massnahmen eingeführt beziehungsweise angepasst, um die Versorgung mit Arzneimitteln für Kinder zu verbessern. Diese Massnahmen werden nachfolgend beschrieben.

#### 3.2.1 Pädiatrisches Prüfkonzept (PPK)

Um die Versorgung mit Kinderarzneimitteln und deren Sicherheit zu verbessern, entstand in der Schweiz analog zum europäischen PIP das pädiatrische Prüfkonzept (PPK) – ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm zur Erhebung von Daten für die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern.<sup>69</sup> Seit 1. Januar 2019 muss Zulassungsgesuchen für Arzneimittel an Swissmedic ein PPK beigelegt werden.<sup>70</sup> Dieses orientiert sich grundsätzlich an den Vorgaben der EU-Kinderarzneimittelverordnung. Im Unterschied zum PIP in der EU muss das PPK in der Schweiz zum Zeitpunkt der Zulassung allerdings noch nicht umgesetzt sein. Das heisst, dass die im PPK vereinbarten Studien noch nicht durchgeführt worden sein müssen und der Antrag zur Genehmigung des PPKs zeitgleich mit dem Zulassungsantrag erfolgen kann.<sup>71</sup> Auf Gesuch hin kann Swissmedic bereits vor der Einreichung eines Zulassungsgesuchs ein PPK bewilligen und bietet dazu analog zur EU einen Scientific Advice (Wissenschaftliche Beratung) an.<sup>72</sup>

Arzneimittelentwickler können bei einem Zulassungsgesuch in der Schweiz auch ein bestehendes, ausländisches pädiatrisches Prüfkonzept einreichen, sofern es aus einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle stammt.<sup>73</sup> Entsprechend können auch europäische PIPs eingereicht werden. Wird ein ausländisches Prüfkonzept eingereicht, führt Swissmedic keine eigene Begutachtung durch, sondern prüft das Konzept lediglich

---

<sup>69</sup> Art. 5 Abs. 1 der Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21).

<sup>70</sup> Art. 5 Abs. 2 Bst. a-c VAM.

<sup>71</sup> Vgl. Swissmedic (2021a): Wegleitung Pädiatrisches Prüfkonzept HMV4, Bern, S.5. Wie wir weiter oben ausgeführt haben, ist dies in der Realität allerdings auch in der EU selten der Fall, da die Umsetzung der Massnahmen aus den PIPs sehr lange dauert und es oft zu Zurückstellungen kommt.

<sup>72</sup> Art. 5 Abs. 6 Bst. a VAM und Swissmedic 2021a, S. 5.

<sup>73</sup> Art. 5 Abs. 3 VAM.

kritisch und dokumentiert die Inhalte.<sup>74</sup> Analog zur EU kann beim PPK auf Gesuch hin ebenfalls eine Freistellung<sup>75</sup> beziehungsweise eine Zurückstellung<sup>76</sup> beantragt werden (vgl. Abschnitt 2.2.1). Swissmedic führt zudem ein Monitoring der laufenden, noch durchzuführenden Massnahmen aus den PPKs beziehungsweise den ausländischen pädiatrischen Prüfkonzepten durch.<sup>77</sup>

Nach Abschluss der pädiatrischen Studien aus dem eingereichten Prüfkonzept müssen die entsprechenden Ergebnisse in der Arzneimittelinformation wiedergegeben werden.<sup>78</sup> Sobald dies erfüllt ist, bestätigt Swissmedic auf Gesuch hin den erfolgreichen Abschluss des eingereichten Prüfkonzepts in der Zulassungsverfügung.<sup>79</sup> Bei ausländischen Prüfkonzepten müssen die Arzneimittelentwickler dazu Swissmedic die Bestätigung der ausländischen zuständigen Arzneimittelbehörde über die Erfüllung der Auflagen des entsprechenden Prüfkonzepts zustellen. Zudem müssen die Arzneimittelentwickler nachweisen, dass alle relevanten Ergebnisse aus dem erfüllten ausländischen Prüfkonzept in geeigneter Form auch in die Schweizer Arzneimittelinformation eingeflossen sind.<sup>80</sup> Im Anschluss verfasst Swissmedic wiederum eine eigene Bestätigung.<sup>81</sup> Mit dieser können die Zulassungsinhaber beim IGE eine Verlängerung des Patentschutzes (pädiatrisches ergänzendes Schutzzertifikat, PESZ) beziehungsweise eines ergänzenden Schutzzertifikats (PVESZ) beantragen (vgl. Abschnitt 3.2.3).

Grundsätzlich gilt, dass Swissmedic die Zulassung für pädiatrische Arzneimittel widerrufen kann, sofern das Arzneimittel nicht in Verkehr gebracht wird.<sup>82</sup> Wenn Zulassungsinhaber ein pädiatrisches Arzneimittel nicht mehr in Verkehr bringen wollen und für dieses Arzneimittel ein Unterlagenschutz, ein PVESZ oder ein PESZ besteht, wird zudem die Dokumentation Dritten für eine Zulassung unentgeltlich zur Verfügung gestellt (vgl. auch Abschnitt 3.2.3).<sup>83</sup>

### 3.2.2 Definition Arzneimittel für seltene Krankheiten (AMSK)

Mit der Revision des HMG wurde 2019 auch die Definition für Arzneimittel für seltene Krankheiten (AMSK, Orphan Drug) im Gesetz angepasst.<sup>84</sup> Ein Arzneimittel wird als Arzneimittel für seltene Krankheiten definiert, wenn zum Zeitpunkt der Einreichung eines Gesuchs für den Status Orphan Drug (ODS) nicht mehr als 5 von 10'000 Personen in der Schweiz von der Krankheit betroffen sind. Dazu wird die Krankheit in ihrer Gesamtheit betrachtet.<sup>85</sup> Der ODS kann auch vergeben werden, wenn Gesuchstellende den entsprechenden Status in einem anderen Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle verliehen bekommen haben. Der Antrag um Anerkennung als Orphan Drug kann vor oder

---

<sup>74</sup> Swissmedic 2021a, S. 3 und Information aus den Interviews.

<sup>75</sup> Art. 5 Abs. 4 Bst. a-c VAM.

<sup>76</sup> Art. Abs. 5 Bst. a-b VAM.

<sup>77</sup> Information aus den Interviews.

<sup>78</sup> Art. 13 Abs. 2 der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV; SR 812.212.22.

<sup>79</sup> Art. 9 Abs. 5 VAM.

<sup>80</sup> Art. 13 Abs. 2 AMZV.

<sup>81</sup> Information aus den Interviews.

<sup>82</sup> Art. 16a Abs. 1 Bst. a und Abs. 3 HMG.

<sup>83</sup> Art. 16a Abs. 4 und 5 HMG und Art. 11 Abs. 3 und 5 VAM.

<sup>84</sup> Art. 4 Abs. 1 Bst. a<sup>decies</sup> HMG.

<sup>85</sup> Swissmedic (2021b): Wegleitung Orphan Drug HMV4, Bern, S. 3.

gleichzeitig mit dem Zulassungsantrag gestellt werden.<sup>86</sup> Für Arzneimittel denen ein ODS auf Basis einer Entscheidung einer ausländischen Arzneimittelbehörde verliehen wurde, müssen die Zulassungsinhaber sämtliche Entscheide anderer Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle betreffend die Erteilung des ODS bei Swissmedic einreichen.<sup>87</sup> Der ODS berechtigt zur Gewährung diverser Boni und Anreize (vgl. Abschnitt 3.2.3).

### 3.2.3 Boni und Anreize

Analog zur EU existieren auch in der Schweiz diverse Boni und Anreize für Arzneimittelentwickler.

#### I Pädiatrisches ergänzendes Schutzzertifikat (PESZ) und pädiatrische Verlängerung eines ergänzenden Schutzzertifikats (PVESZ)

Wenn die Patentinhaber bereits über ein ergänzendes Schutzzertifikat (ESZ) verfügen, kann auf Gesuch hin das bestehende ESZ bei Erfüllung aller Vorgaben eines PPKs durch das IGE um sechs Monate verlängert werden (PVESZ).<sup>88</sup> Damit ein PVESZ gewährt werden kann, muss die Bestätigung von Swissmedic über die Erfüllung der Vorgaben des PPKs beziehungsweise eines ausländischen Prüfkonzepts und die Aufnahme der Ergebnisse in die Arzneimittelinformation vorliegen.<sup>89</sup> Das Gesuch um Arzneimittelzulassung in der Schweiz darf nicht später als sechs Monate nach Erstzulassung im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) erfolgen. Der Antrag für ein PVESZ muss zudem spätestens zwei Jahre vor Ablauf des bestehenden ESZs gestellt werden.<sup>90</sup> Aktuell gilt aber noch eine Übergangsfrist von fünf Jahren ab Inkrafttreten des revidierten Patentgesetzes 2019. In dieser Zeit beträgt die Frist nicht zwei Jahre, sondern sechs Monate.<sup>91</sup> Das Instrument des PVESZ gibt es auch in der EU (vgl. Abschnitt 2.2.2).

Im Unterschied zur EU kennt die Schweiz zusätzlich das pädiatrische ergänzende Schutzzertifikat (PESZ). Dieses schliesst direkt an die Laufdauer des Patents an. Mit dem PESZ kann der Patentschutz eines Arzneimittels um sechs Monate ab Ablauf der Höchstdauer des Patents verlängert werden, sofern die Vorgaben aus dem PPK erfüllt wurden.<sup>92</sup> Der Antrag ist ans IGE zu stellen.<sup>93</sup> Für die Gewährung eines PESZ gelten die gleichen Vorgaben wie für das PVESZ (vgl. oben).<sup>94</sup> Hier gilt ebenfalls noch eine Übergangsfrist von fünf Jahren seit 2019. In dieser Zeit beträgt die Einreichungsfrist sechs Monate statt zwei Jahre.<sup>95</sup>

#### I 10-jähriger Unterlagenschutz

Für Arzneimittel, die speziell und ausschliesslich für die pädiatrische Anwendung zur Zulassung gebracht werden, kann bei Swissmedic ein 10-jähriger Unterlagenschutz beantragt werden.<sup>96</sup> Dieser wird unabhängig davon gewährt, ob es sich um eine neue aktive

<sup>86</sup> Art. 4 Abs. 3 der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV; SR 812.212.23).

<sup>87</sup> Art. 5 Abs. 2 VAZV.

<sup>88</sup> Art. 140n Abs. 1 PatG.

<sup>89</sup> Art. 140n Abs. 1 Bst. a und b PatG.

<sup>90</sup> Art. 140o PatG.

<sup>91</sup> Art. 149 Abs. 1 PatG.

<sup>92</sup> Art. 140f Abs. 1, Art. 140y und Art. 140d Abs. 2 des Bundesgesetzes vom 25. Juni 1954 über die Erfindungspatente (PatG; SR 232.14).

<sup>93</sup> Art. 140f Abs. 1 PatG und Art. 140u Abs. 2 PatG.

<sup>94</sup> Art. 140f Abs. 1 Bst. a und b PatG sowie Art. 140v PatG.

<sup>95</sup> Art. 149 Abs. 2 PatG.

<sup>96</sup> Art. 11b Abs. 1 und 3 HMG.

Substanz oder um ein Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff handelt.<sup>97</sup> Um den Unterlagenschutz zu erhalten, muss wiederum ein PPK erstellt und umgesetzt werden.<sup>98</sup> Wird nach Zulassung auf einen Vertrieb verzichtet, so wird die Zulassungsdokumentation Dritten kostenlos zur Verfügung gestellt.<sup>99</sup> Es gibt dazu kein exaktes Pendant in der EU. Am ehesten ist das Instrument mit der Genehmigung zur pädiatrischen Verwendung (PUMA) vergleichbar.

#### I 15-jähriger Unterlagenschutz

In der Schweiz kann für AMSK bei Swissmedic um einen Unterlagenschutz von 15 Jahren ersucht werden, wenn eine neue Indikation, ein neuer Verabreichungsweg, eine neue Darreichungsform oder eine neue Dosierung für das Arzneimittel beantragt wird.<sup>100</sup> Der Unterlagenschutz wird unabhängig davon gewährt, ob es sich um eine neue aktive Substanz oder um ein Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff handelt.<sup>101</sup> Wie für den 10-jährigen Unterlagenschutz gilt auch hier, dass die Zulassungsdokumentation kostenlos Dritten zur Verfügung gestellt wird, wenn auf den Vertrieb nach Zulassung verzichtet wird (vgl. voranstehender Abschnitt). Auf Ebene EU werden die AMSK über die Marktexklusivität (*orphan reward*) gefördert.

#### I Vereinfachtes Zulassungsverfahren für AMSK

Für AMSK besteht ein Anrecht auf ein vereinfachtes Zulassungsverfahren.<sup>102</sup> Dazu berücksichtigt Swissmedic im Zulassungsverfahren entweder bereits publizierte Resultate anstelle von vollständigen Studienberichten.<sup>103</sup> Ist das Arzneimittel bereits in einem anderen Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen, können die Antragstellenden auch die Dokumentation zur Qualität, zur Toxikologie und zur Klinik einreichen, die die Grundlage für die Zulassung im Drittland bildete.<sup>104</sup> Swissmedic verzichtet in diesem Fall normalerweise auf eine eigene wissenschaftliche Begutachtung und stützt ihren Entscheid auf den ebenfalls eingereichten Assessment Report der ausländischen Behörde.<sup>105</sup> In der EU gibt es gemäss unserer Information kein vergleichbares Verfahren für AMSK.

#### I Gebührenfreie Neuzulassung für pädiatrische Arzneimittel und AMSK

Für Kinderarzneimittel und für AMSK werden keine Gebühren bei der Neuzulassung erhoben.<sup>106</sup> Im Vergleich dazu gewährt die EU bei der Zulassung von AMSK Gebührenreduktionen.<sup>107</sup> Für die Zulassung von Kinderarzneimitteln ist in der EU keine Reduktion der Zulassungsgebühren vorgesehen.

### 3.2.4 Weitere Massnahmen

Neben den beschriebenen Massnahmen kennt die Schweiz weitere Massnahmen, die mit der HMG-Revision eingeführt beziehungsweise angepasst wurden. Eine Übersicht über

<sup>97</sup> Swissmedic (2022): Wegleitung Unterlagenschutz HMV4, Bern, S. 5.

<sup>98</sup> Art. 30 Abs. 4 VAM.

<sup>99</sup> Art. 16a Abs. 4 und 5 HMG und Art. 11 Abs. 3 und 5 VAM.

<sup>100</sup> Art. 11b Abs. 4 HMG.

<sup>101</sup> Swissmedic 2022, S. 6.

<sup>102</sup> Art. 14 Abs. 1 Bst. f HMG.

<sup>103</sup> Swissmedic 2021b, S. 3.

<sup>104</sup> Art. 24 bis Art. 26 VAZV.

<sup>105</sup> Art. 13 HMG.

<sup>106</sup> Art. 9 Bst. a und c der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5).

<sup>107</sup> Vgl. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>, letzter Zugriff am 26.04.2022.

die Massnahmen findet sich in Anhang A 8. Diese stehen nicht im Zentrum der vorliegenden Untersuchung.

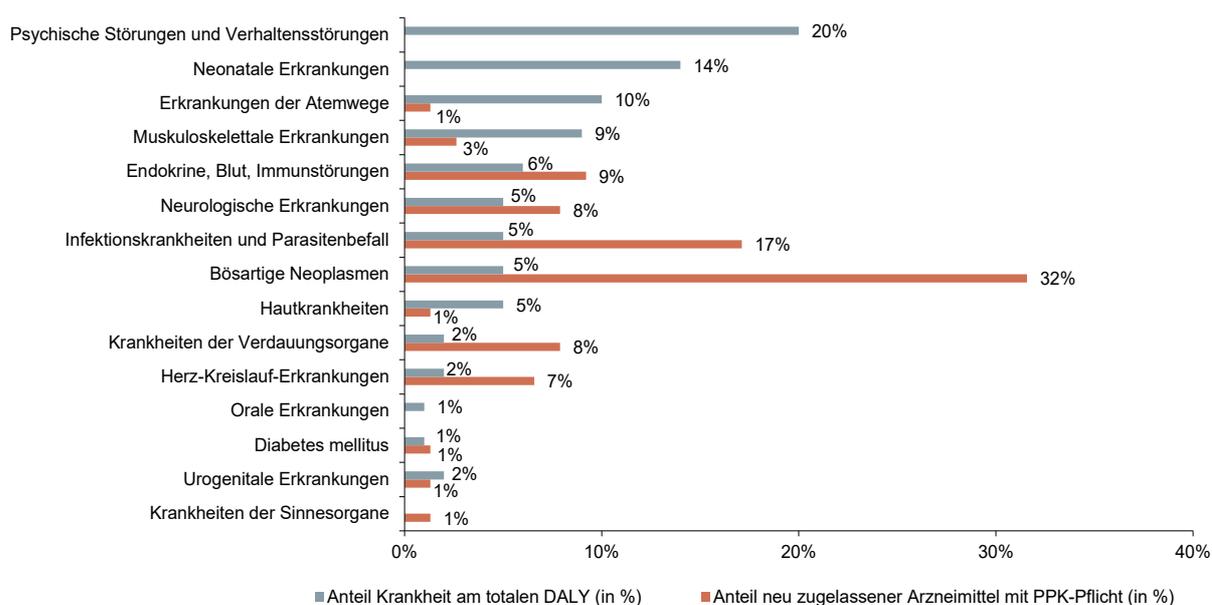
### 3.3 Lehren in Bezug auf den Vollzug

Die Lehren in Bezug auf den Vollzug basieren auf den in der Schweiz durchgeführten Interviews sowie auf den von Swissmedic und dem IGE bereitgestellten Daten.

#### 3.3.1 Pädiatrisches Prüfkonzept (PPK)

Gemäss Daten von Swissmedic sind seit 2019 172 Zulassungsgesuche mit PPK-Pflicht eingereicht worden.<sup>108</sup> In nur drei dieser Fälle wurde ein PPK eingereicht. In den meisten Fällen nutzen Zulassungsstellende Prüfkonzepte aus der EU (PIPs, n = 118) und seltener aus den USA (PSPs, n = 2). 49 dieser Gesuche verfügten über eine Freistellung (durchs Ausland verfügt). Die allermeisten dieser Gesuche betreffen Gesuche um Zulassung eines neuen Arzneimittels (91,8%) (vgl. Darstellung DA 17 im Anhang). Besonders viele Prüfkonzepte werden im Fachgebiet Onkologie eingereicht (vgl. Darstellung DA 18 im Anhang). Wie für die EU zeigt sich auch hier, dass die eingereichten Prüfkonzepte nicht unbedingt in Fachgebieten eingereicht werden, wo ein hoher therapeutischer Bedarf für die pädiatrische Bevölkerung besteht (vgl. Darstellung D 3.1).

**D 3.1: Vergleich zwischen neu zugelassenen Arzneimitteln mit PPK-Pflicht und der tatsächlichen pädiatrischen Krankheitsbelastung in der EU, nach Fachbereich.**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Daten von Swissmedic und auf einem Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 27) für die Angaben zu den DALY.

Legende: DALY = Disability-adjusted life years (d.h. verlorene gesunde Lebensjahre). Dieser Indikator quantifiziert die Krankheitsbelastung (hier Kinder in der EU). DALY entspricht der Summe der verloren gegangenen Jahre aufgrund eines frühzeitigen Todes und die mit Krankheit oder Behinderung gelebten Jahre bis zur Genesung oder zum Tod. Gewisse pädiatrische Krankheitsbelastungen (z.B. Nährstoffmangel) sind in der Grafik nicht illustriert. Dadurch ergeben die dargestellten Anteile zu den DALY nicht 100 Prozent.

Gemäss Auskunft der Interviewteilnehmenden werden PPKs (anstelle ausländischer Prüfkonzepte) dann eingereicht, wenn das Arzneimittel vor Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung in der EU zugelassen wurde und infolgedessen über kein PIP verfügt.

<sup>108</sup> Zusätzlich wurde bei zwölf Zulassungsgesuchen ein Prüfkonzept auf freiwilliger Basis eingereicht; Darstellung DA 16 im Anhang gibt eine Übersicht über den Stand der Beurteilung der Zulassungsgesuche.

Zudem kann es auch dann zur Ausarbeitung eines PPKs kommen, wenn keine Zulassung in der EU angestrebt wird (z.B. weil die Krankheit im EU-Raum nicht verbreitet ist), man aber die Schweiz als Referenzland für die Zulassung im Zielland ausgewählt hat. Der Scientific Advice und entsprechend die Bewilligung eines PPKs vor der Zulassung wurden bislang noch nicht in Anspruch genommen.

Mehrheitlich wurden die Übernahme der EU-Kinderarzneimittelverordnung und die entsprechend eingeschränkte Mitsprache der Schweiz bei der Ausarbeitung der Prüfkonzepte nicht als problematisch gewertet<sup>109</sup> und die Anlehnung an die EU-Regelung als sinnvoll erachtet. So könne man sicherstellen, dass für die Arzneimittelentwickler kein grosser Mehraufwand anfallt und man trotzdem die Studiendaten erhalte. Allerdings wurde vereinzelt kritisiert, dass man damit auch die negativen Aspekte der EU-Kinderarzneimittelverordnung übernehme. Bemängelt wurde hier insbesondere der Punkt, dass die EMA Studien bei allen pädiatrischen Altersgruppen verlange. Für Jugendliche könne man sich jedoch mehrheitlich auf Erwachsenenstudien berufen und für Kinder brauche es grundsätzlich keine komplizierten Wirksamkeitsstudien, sondern höchstens Dosisfindungsstudien. Entsprechend mache die Regelung hauptsächlich für Kinder bis zwölf Jahre und vor allem für Neugeborene Sinn. Bei Letzteren sei die Durchführung von Studien aber besonders anspruchsvoll. Generell wurde auch in den Interviews in der Schweiz auf die Schwierigkeit der Durchführung pädiatrischer Studien hingewiesen.

Kritischer sahen die Befragten von Swissmedic den Prozess nach Abschluss der pädiatrischen Prüfkonzepte: Oft werde als Konsequenz der Studien lediglich die Fachinformation angepasst, nicht aber ein Gesuch für eine pädiatrische Indikationserweiterung gestellt, obwohl dies auf Basis der Daten teilweise möglich wäre. Es wird vermutet, dass dies damit zu tun hat, dass bei einer Indikationserweiterung wiederum Preisverhandlungen mit dem BAG durchgeführt werden müssen und die Firmen keine Preisabschläge riskieren wollen. Die pädiatrischen Daten würden dann ohne entsprechende Indikation/Dosierungsempfehlung in der Fachinformation abgebildet (z.B. im Abschnitt «Klinische Wirksamkeit»), was in Einzelfällen dazu führen könne, dass für Anwenderinnen und Anwender und das BAG unklar sei, für welche Population ein Arzneimittel tatsächlich zugelassen sei. Diese Unschärfe in den Vorgaben der Fachinformation wird von Swissmedic kritisiert.

Die Befragten der Pharmaindustrie bestätigten, dass es bei einem Antrag um Indikationserweiterung zu erneuten Preisverhandlungen mit dem BAG komme und diese oft finanzielle Verluste für die Industrie nach sich ziehen würden. Insbesondere wenn das ganze Arzneimittel neu bewertet werde und nicht nur die Indikationserweiterung an sich. Obwohl gemäss Informationen des BAG das Prävalenzmodell<sup>110</sup> die Einführung von kleinen Indikationserweiterungen fördern soll, wird es in der Praxis selten angewendet. Dies hat damit zu tun, dass es für die Arzneimittelhersteller schwierig ist, die künftige Umsatzentwicklung durch die Indikationserweiterung zu bestimmen, was für dieses Modell notwendig ist. Werden die Umsatzprognosen übertroffen, so werden für die Arzneimittelhersteller Rückzahlungen fällig. Werden die Umsatzprognosen hingegen unterboten, hat man allenfalls eine zu hohe Preissenkung in Kauf genommen. Dadurch können kleine Indikationserweiterungen wie die pädiatrische Indikation zu Problemen bei den bestehenden

---

<sup>109</sup> Die Schweiz verfügt über einen Beobachterstatus im PDCO. Dieser wird als ausreichend erachtet.

<sup>110</sup> Beim Prävalenzmodell erfolgt keine klassische Wirtschaftlichkeitsprüfung mit dem Auslandpreisvergleich und dem therapeutischen Quervergleich. Stattdessen findet eine Neuberechnung des Preises basierend auf dem Vergleich der neuen Prävalenz im Vergleich zur bisherigen Anwendung des Medikaments statt (vgl. Art. 65f Abs. 2 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung, [KVV; SR 832.102]).

Indikationen führen, die bei grossen Bevölkerungsgruppen Anwendung finden. Allerdings betonten die Industrievertreterinnen und Industrievertreter auch, dass der Entscheid für eine Indikationserweiterung durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst und insbesondere nicht nur für den Schweizer Markt allein gefällt werde. Es sei aber wahrscheinlicher, dass eine Indikationserweiterung beantragt werde, wenn es eine spezielle pädiatrische Dosierung brauche, und nicht, wenn man die Dosisstärke für Erwachsene nutzen könne. Lässt sich die Dosisstärke für Erwachsene benutzen, werden die Arzneimittel in der Pädiatrie oft Off-Label genutzt, wodurch die zusätzlichen Einnahmen durch eine pädiatrische Indikationserweiterung und anschliessende On-Label-Nutzung entsprechend gering ausfallen.

Folgendes Optimierungspotenzial haben die Befragten für das PPK erkannt:

- Reduktion der Gebühren für die Indikationserweiterungen, um Anträge für Indikationserweiterungen für Arzneimittelentwickler attraktiver zu machen
- Eliminierung der Unschärfe in den Vorgaben für die Fachinformation
- Prävalenzmodell für Indikationserweiterung anpassen oder andere Modelle finden

### 3.3.2 Definition Arzneimittel für seltene Krankheiten (AMSK)

Zur Definition von AMSK und zur Erteilung des ODS haben sich nur wenige Befragte explizit äussern können. Diese merkten an, dass die präzisere Definition zu einer strikteren Anwendung wirklich nur für AMSK führe. Eine Verbesserung sei insbesondere, dass Swissmedic sich nun auf die Gesamtheit der Krankheit für die Erteilung des ODS stützen könne. Weiter wurde die Übernahme des ODS von ausländischen Arzneimittelbehörden als effizienter Weg gewertet.

Es wurde kein spezifisches Optimierungspotenzial für die AMSKK erkannt.

### 3.3.3 Boni und Anreize

Bezüglich der Boni und Anreize muss vorausgeschickt werden, dass insbesondere die Industrie die Attraktivität dieser Instrumente beurteilen kann. Allerdings konnten nur wenige Interviews mit Vertreterinnen und Vertretern der Industrie geführt werden und zudem nur mit solchen aus grossen Firmen. Aus der Sicht von kleineren Pharmaunternehmen könnte die Beurteilung anders ausfallen.<sup>111</sup>

#### I Pädiatrisches ergänzendes Schutzzertifikat (PESZ) und pädiatrische Verlängerung eines ergänzenden Schutzzertifikats (PVESZ)

Laut den Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern hat sich die Zusammenarbeit zwischen Swissmedic und dem IGE in Bezug auf die PVESZs und PESZs nach gewissen Anfangsschwierigkeiten gut etabliert. Der Prozess verlaufe nun reibungslos. Zudem hätten auch viele Unklarheiten bei den Gesuchstellenden seit Beginn geklärt werden können und die Qualität der Anträge habe sich verbessert. Jedoch sei es für die Gesuchstellenden nach wie vor schwierig, das Datum für das Gesuch um die Zulassung mit pädiatrischem Prüfkonzept bei Swissmedic herauszufinden. Dieses muss im Antrag um PVESZ beziehungsweise PESZ zwingend erfasst werden, um die Fristen korrekt zu bestimmen. Die Gesuchstellenden würden dieses Datum oft mit dem Datum des Gesuchs um Bestätigung der Erfüllung aller Auflagen aus den Prüfkonzepten (inkl. Wiedergabe der Ergebnisse aller Studien in der Arzneimittelinformation) verwechseln.

Gemäss Daten von Swissmedic wurden bislang 57 der vorangehend genannten Bestätigungen betreffend Erfüllung der pädiatrischen Prüfkonzepte für die Beantragung eines

<sup>111</sup> Allerdings ist unklar, wie viele solche Firmen mit den Massnahmen schon in Kontakt waren.

ergänzenden Schutzzertifikats ausgestellt.<sup>112</sup> Von diesen sind gemäss Daten des IGE bislang 31 Gesuche beim IGE eingegangen. In 28 Fällen ging es dabei um ein PVESZ. Davon wurden 24 gutgeheissen. Bei den restlichen 4 Gesuchen ist das Verfahren noch nicht abgeschlossen. Das PVESZ wird also deutlich öfter als das PESZ und von unterschiedlichen Firmen genutzt. Im Interview mit dem IGE wurde angemerkt, dass viele dieser Firmen davon profitiert hätten, dass bei Einreichung einer Arzneimittelzulassung mit zugehörigem PPK bis sechs Monate nach Inkrafttreten des revidierten Patentgesetzes ein allfälliger zeitlicher Zusammenhang mit einem Zulassungsgesuch im EWR nicht beachtet wird.<sup>113</sup> Gemäss Auskunft des IGE stellt diese sechsmonatige Frist eine Herausforderung für die Firmen dar, da sie eine enge Zusammenarbeit der «Regulatory Affairs»-Abteilungen mit den Patentabteilungen der Firmen bedingt. Die sechsmonatige Frist zwischen dem Gesuch für die Erstzulassung im EWR und dem Zulassungsgesuch in der Schweiz sei viel diskutiert worden. Sie sei ein Ersatz dafür, dass die Studien nicht bereits für die Zulassung durchgeführt sein müssten wie in der EU. So wolle man die Zulassungsinhaber dazu bringen, das Gesuch für die Bestätigung der Erfüllung eines pädiatrischen Prüfkonzepts (inkl. Wiedergabe der Ergebnisse aller Studien in der Arzneimittelinformation) in der Schweiz so rasch wie möglich zur Zulassung zu bringen, damit in der EU zugelassene Arzneimittel in der Schweiz nicht Off-Label angewendet würden.

Lediglich drei Gesuche betrafen ein PESZ. Von diesen wurden zwei genehmigt. Gemäss Auskunft des IGE hat man bei den PESZs mehr Anträge erwartet, da gemäss Berechnungen des Instituts rund 50 Firmen ein solches Zertifikat hätten beantragen können. Verschiedene Gründe können für die geringe Anzahl Gesuche verantwortlich sein. Erstens ist das PESZ eine Besonderheit der Schweiz und deshalb den Unternehmen möglicherweise nicht bekannt. Zweitens kann es auch sein, dass Zulassungsinhaber und Patentinhaber nicht identisch sind und ersterer letzterem die Einwilligung für ein PESZ nicht geben will. Drittens ist auch denkbar, dass die Koordination zwischen den zuständigen Personen innerhalb der Firmen mangelhaft ist (Patentanwältinnen und Patentanwälte, «Regulatory Affairs»-Abteilungen für die EU und die Schweiz).

Gemäss IGE gibt es zur zweijährigen Frist vor Ablauf des Patents aufgrund der Übergangsfrist noch keine Erkenntnisse.<sup>114</sup> Allerdings merkten hier die befragten Industrievertreterinnen und Industrievertreter an, dass die Studien oft zu lange dauern würden, die Patente infolgedessen schon abgelaufen sind und somit kein PVESZ beziehungsweise PESZ mehr beantragt werden könne (vgl. auch Abschnitt 2.3.2 und Erkenntnisse zum europäischen PVESZ). Eine Verkürzung oder gar Abschaffung der Frist wäre gemäss IGE jedoch aus unterschiedlichen Gründen problematisch. Zum einen wären dadurch die Verfahrensrechte der Gesuchsteller eingeschränkt (z.B. verkürzte Beanstandungsmöglichkeiten). Zum anderen wären Dritte je nach Stand der Formalprüfung erst kurz vor Ablauf des Patentschutzes darüber informiert, dass noch ein Gesuch für ein PVESZ beziehungsweise ein PESZ eingegangen ist. Schliesslich könnte sogar eine faktische Schutzwirkung entstehen, falls der Antrag um Verlängerung über die Dauer des ESZ beziehungsweise des Patents hinaus noch hängig wäre.

Die Befragten erachteten es grundsätzlich als schwierig, die Attraktivität dieser Instrumente zu beurteilen, da sie von zahlreichen Faktoren abhängen. Die Befragten der

---

<sup>112</sup> Art. 140n Abs. 1 Bst. a PatG.

<sup>113</sup> Art. 149 Abs. 3 PatG.

<sup>114</sup> Art. 149 Abs. 1 und 2 PatG. Das IGE hat bislang Erfahrung mit einer Frist von sechs Monaten, da die Übergangsfrist noch läuft.

Pharmaindustrie merkten an, dass die Anreize zwar geschätzt würden, aber nicht dazu führten, dass vermehrt in die pädiatrische Forschung oder Entwicklung investiert werde.

Auf Basis der Erkenntnisse lässt sich folgendes Optimierungspotenzial erkennen:

- Förderung der Bekanntheit der PESZs bei Arzneimittelentwicklern
- Verbesserte Hilfestellungen für die Arzneimittelentwickler bezüglich der in den Anträgen für PESZ und PVESZ anzugebenden Daten
- Zweckmässigkeit der Fristen beobachten (nach Übergangsfrist)

#### I 10-jähriger Unterlagenschutz

Die Beurteilung des 10-jährigen Unterlagenschutzes für pädiatrische Arzneimittel fiel unterschiedlich aus. Grundsätzlich sei die Attraktivität aber abhängig von der weiteren Konkurrenz auf dem Markt: Sobald neue ähnliche Produkte auf den Markt kämen, würde der Unterlagenschutz an Attraktivität verlieren. Als eher gering wurde die Wirkung auf «alte» Medikamente eingeschätzt, da hier einfach die Medikamente für Erwachsene Off-Label angewendet würden. Daher bestehe wenig Anreiz, das Arzneimittel für die Pädiatrie zu entwickeln. Ebenfalls diskutiert wurde, ob es ein Nachteil sei, dass die Schweiz nicht auch (wie die EU) Marktexklusivität gewähre. Auch dieser Punkt wurde unterschiedlich wahrgenommen: Befragte monierten, es sei möglicherweise ein Nachteil, dass die Gewährung von Marktexklusivität auch Innovationen würde hemmen können. Zudem sei der Schweizer Markt zu klein, als dass sowohl Unterlagenschutz wie auch Marktexklusivität einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Kinderarzneimitteln hätten.

Es wurde kein spezifisches Optimierungspotenzial für den 10-jährigen Unterlagenschutz erkannt.

#### I 15-jähriger Unterlagenschutz

Für den Unterlagenschutz der AMSK können grundsätzlich die gleichen Anmerkungen wie im vorangehenden Abschnitt gemacht werden. Auch hier wurde der Anreiz für die Industrie als eher gering gewertet, insbesondere weil bei den AMSK die Chance klein sei, dass Konkurrenten mit dem gleichen Produkt kämen.

Es wurde kein spezifisches Optimierungspotenzial für den 15-jährigen Unterlagenschutz erkannt.

#### I Vereinfachtes Zulassungsverfahren für AMSK

Die vereinfachten Zulassungsverfahren für AMSK gemäss Art. 14 Abs. 1 Bst. f HMG wurden als wenig interessant und kaum nützlich gewertet. Oft würden Firmen zuerst eine Zulassung in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle beantragen (und erhalten) und erst dann ein Gesuch bei Swissmedic stellen. Entsprechend stützt sich Swissmedic dann in ihrem Entscheid auf den Beurteilungsbericht der ausländischen Behörde, welche die Zulassung bereits erteilt hat.<sup>115</sup> Möglicherweise sei diese Massnahme vor allem für kleine Firmen interessant.

Allerdings wurde hier erwähnt, dass die vereinfachten Zulassungen über folgende HMG-Artikel für den pädiatrischen Bereich fast relevanter seien: Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>bis</sup> HMG (vereinfachte Zulassung für Arzneimittel mit Wirkstoff, der seit mindestens 10 Jahren in mindestens einem Land der EU/EFTA zugelassen ist), Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>ter</sup> HMG (vereinfachte Zulassung für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die seit mindestens 30 Jahren verwendet werden, davon mindestens 15 Jahre in Ländern der EU/EFTA) und

---

<sup>115</sup> Art. 13 HMG.

Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>quater</sup> HMG (vereinfachte Zulassung für Arzneimittel, die seit mindestens 15 Jahren in Kantonen als Arzneimittel zugelassen sind). Hier habe es in den letzten Jahren Anträge gegeben, die dazu geführt hätten, dass insbesondere in der Versorgung von seltenen Stoffwechselerkrankungen bei der pädiatrischen Bevölkerung Lücken geschlossen worden seien.

#### I Gebührenfreie Neuzulassung für pädiatrische Arzneimittel und AMSK

Gemäss Swissmedic gibt es eine grosse Überschneidung zwischen den Arzneimitteln mit ausschliesslich pädiatrischer Indikation und den AMSK – entsprechend komme die gebührenfreie Neuzulassung für pädiatrische Arzneimittel selten zum Zug.

Zudem erachteten die Befragten die Gebühren als schwachen Anreiz für die Arzneimittelentwickler – zumindest für die grossen Firmen.

#### 3.3.4 Prozessübergreifende Zusammenarbeit

Da sich in der EU die prozessübergreifende Zusammenarbeit als wichtiger Faktor für die Arzneimittelentwickler entpuppt hatte, wurde in den Gesprächen in der Schweiz dieses Thema ebenfalls aufgegriffen.

Der Austausch zwischen Swissmedic und den Arzneimittelentwicklern funktioniert gemäss den Befragten grundsätzlich gut, obwohl die beiden Akteure nicht immer die gleichen Standpunkte vertreten würden. Seitens der Arzneimittelentwickler wurde denn auch betont, dass die guten Prozesse in Zusammenhang mit den Massnahmen zur Förderung der pädiatrischen Arzneimittel in der Schweiz ein Standortvorteil seien.

Vonseiten aller Beteiligten gab es den Wunsch, die Prozesse der Zulassung und der Vergütung besser aufeinander abzustimmen und sie möglichst parallel zu führen, um die Zeitdauer zu verkürzen. Insbesondere die Preisverhandlungen mit dem BAG nahmen die Industrievertreterinnen und Industrievertreter als langwierig wahr. Man fand, sie könnten früher beginnen. Aktuell sei es so, dass zuerst die Zulassung erfolge und dann mit den Preisverhandlungen begonnen werde. Swissmedic und das BAG starten deshalb 2022 ein Pilotprojekt, um den Datenaustausch zu fördern. Zudem will das BAG analog zu Swissmedic einen *early dialog* für die Preisverhandlungen mit den Firmen einführen. Hierzu wurde auch geprüft, ob dieser Dialog gemeinsam mit Swissmedic stattfinden kann. Dies hat sich aber als nicht praktikabel herausgestellt.

Als Schwierigkeit nahm das BAG auch die fehlende Abstimmung der Prozesse zwischen der EMA und Swissmedic wahr.

### 3.3.5 Synthese

Die nachfolgende Darstellung gibt eine Übersicht über die relevanten Massnahmen, die zuständigen Akteure und die wichtigsten Erkenntnisse zum Vollzug sowie Hinweise auf Optimierungspotenzial.

#### D 3.2: Synthese zum Vollzug der wichtigsten Massnahmen in der Schweiz

Massnahme	Kurzbeschreibung	Hauptakteure	Wichtigste Erkenntnisse aus den Interviews	Optimierungspotenzial
PPK	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Verpflichtung zur Einreichung eines pädiatrischen Prüfkonzepts mit Antrag um Zulassung gemäss dem Vorbild des PIPs (Studienergebnisse müssen zum Zeitpunkt der Zulassung aber noch nicht vorliegen)</li> <li>– Es werden auch ausländische pädiatrische Prüfkonzepte akzeptiert</li> </ul>	Swissmedic	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Grundsätzlich:</i> mehrheitlich werden ausländische Prüfkonzepte eingereicht</li> <li>– <i>Positiv:</i> gut funktionierender pragmatischer Prozess mit Abstützung auf EU-Regulierung</li> <li>– <i>Negativ:</i> Nachteile EU auch in der Schweiz (z.B. fehlende Übereinstimmung mit Therapiebedarf); Indikationserweiterungen werden nicht immer beantragt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Reduktion Gebühren für Indikationserweiterungen</li> <li>– Prävalenzmodell für Preisverhandlungen bei Indikationserweiterung optimieren bzw. andere Modelle anbieten</li> </ul>
Definition AMSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Legt fest, dass das Arzneimittel den ODS erhält, wenn nicht mehr als 5 von 10'000 Personen in der Schweiz von Krankheit betroffen sind</li> <li>– Krankheit wird in ihrer Gesamtheit betrachtet</li> <li>– Entscheide aus dem Ausland können übernommen werden</li> </ul>	Swissmedic	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> effizienter Weg mit Übernahme der Entscheide aus dem Ausland; Schlupflöcher wurden beseitigt</li> <li>– <i>Negativ:</i> –</li> </ul>	Kein Optimierungspotenzial identifiziert

<i>Massnahme</i>	<i>Kurzbeschreibung</i>	<i>Hauptakteure</i>	<i>Wichtigste Erkenntnisse aus den Interviews</i>	<i>Optimierungspotenzial</i>
PESZ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verlängerung des Patentschutzes um sechs Monate auf Antrag bei IGE und sofern PPK umgesetzt</li> <li>- Antrag um Zulassung in der Schweiz spätestens sechs Monate nach Erstzulassung in EU/EWR</li> <li>- Antrag für PESZ spätestens zwei Jahre vor Ablauf des Patents (zurzeit sechs Monate aufgrund Übergangsfrist)</li> </ul>	Swissmedic, IGE, ausländische Zulassungsbehörden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Positiv:</i> gut funktionierender Prozess</li> <li>- <i>Negativ:</i> selten genutzt, möglicherweise wenig bekannt; Unklarheiten bei Angabe von Kalenderdaten für Antragstellende; Fristen als Herausforderung bzw. als Hindernis, um Bonus in Anspruch zu nehmen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekanntheit bei Arzneimittelentwicklern fördern</li> <li>- Bessere Hilfestellungen für Arzneimittelentwickler bezüglich der anzugebenden Daten</li> <li>- Zweckmässigkeit der Fristen beobachten (nach Übergangsfrist)</li> </ul>
PVESZ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pädiatrische Verlängerung eines bestehenden ESZs auf Antrag bei IGE und sofern PPK umgesetzt</li> <li>- Antrag um Zulassung in der Schweiz spätestens sechs Monate nach Erstzulassung in EU/EWR</li> <li>- Antrag für PVESZ spätestens zwei Jahre vor Ablauf des Patents (zurzeit sechs Monate aufgrund der Übergangsfrist)</li> </ul>	Swissmedic, IGE, ausländische Zulassungsbehörden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Positiv:</i> gut funktionierender Prozess; rege genutzt</li> <li>- <i>Negativ:</i> Unklarheiten bei Angabe von Daten für Antragstellende; Fristen als Herausforderung bzw. als Hindernis, um Bonus in Anspruch zu nehmen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bessere Hilfestellungen für Arzneimittelentwickler bezüglich der anzugebenden Daten</li> <li>- Zweckmässigkeit der Fristen beobachten (nach Übergangsfrist)</li> </ul>
10-jähriger Unterlagenschutz	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anrecht auf 10 Jahre Unterlagenschutz für Arzneimittel ausschliesslich für pädiatrische Anwendung (für neue aktive Substanzen und bekannte Wirkstoffe)</li> <li>- Erteilung auf Gesuch hin und sofern PPK umgesetzt</li> <li>- Bei Verzicht auf Zulassung wird Zulassungsdokumentation Dritten kostenlos zur Verfügung gestellt</li> </ul>	Swissmedic	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Grundsätzlich:</i> Attraktivität abhängig von Konkurrenz</li> <li>- <i>Positiv:</i> –</li> <li>- <i>Negativ:</i> geringer Anreiz, insbesondere auch für die Entwicklung von «alten» Arzneimitteln für pädiatrische Anwendung</li> </ul>	Kein Optimierungspotenzial identifiziert
15-jähriger Unterlagenschutz	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anrecht auf 15 Jahre Unterlagenschutz für AMSK (für neue aktive Substanzen und bekannte Wirkstoffe)</li> </ul>	Swissmedic	vgl. 10-jährigen Unterlagenschutz	Kein Optimierungspotenzial identifiziert

<i>Massnahme</i>	<i>Kurzbeschreibung</i>	<i>Hauptakteure</i>	<i>Wichtigste Erkenntnisse aus den Interviews</i>	<i>Optimierungspotenzial</i>
Vereinfachtes Zulassungsverfahren AMSK	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ohne bestehende ausländische Zulassung: publizierte Resultate werden anstelle vollständiger Studienberichte berücksichtigt</li> <li>– Bestehende ausländische Zulassung: Dokumentation z.H. Zulassungsbehörde in Drittland kann eingereicht werden</li> </ul>	Swissmedic	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> –</li> <li>– <i>Negativ:</i> wenig interessant</li> </ul>	Kein Optimierungspotenzial identifiziert
Gebührenfreie Neuzulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gebührenfreie Neuzulassung für Arzneimittel mit ausschliesslich pädiatrischer Indikation und für AMSK</li> </ul>	Swissmedic	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> –</li> <li>– <i>Negativ:</i> grosse Überschneidung zwischen gebührenfreier Neuzulassung für pädiatrische Arzneimittel und AMSK – wenig genutzt, schwacher Anreiz (zumindest für grosse Firmen)</li> </ul>	Kein Optimierungspotenzial identifiziert

Quelle: eigene Darstellung Interface.

Legende: PPK = Pädiatrisches Prüfkonzept; AMSK = Arzneimittel für seltene Krankheiten; PESZ = Pädiatrisches ergänzendes Schutzzertifikat; PVESZ = pädiatrische Verlängerung eines ergänzenden Schutzzertifikats; ESZ = Ergänzendes Schutzzertifikat; IGE = Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum; ODS = Orphan Drug Status.

### 3.4 Lehren in Bezug auf die erwarteten Auswirkungen

Es ist nicht Ziel dieser Studie, die Wirkungen der Massnahmen in der Schweiz zu analysieren. In den Interviews wurde allerdings diskutiert, welche Wirkungen auf Forschung, Entwicklung und Zulassung die unterschiedlichen Anspruchsgruppen allgemein erwarten. Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass es schwierig sein wird, die Wirkungen der Schweizer Regulierung in Isolation zu betrachten, da die Firmen international agieren.

#### 3.4.1 Forschung und Entwicklung

Gemäss Daten von Swissmedic werden zurzeit 75 pädiatrische Studien im Rahmen der eingereichten Prüfkonzepte durchgeführt. Bezüglich der Forschung erwähnten die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner, dass sicher mehr Studien durchgeführt würden als vorher und dass auch eine Veränderung in der Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu beobachten sei. Dabei beziehen sich die Befragten aber nicht spezifisch auf die Schweiz.

Als Optimierungspotenzial wurde insbesondere die Förderung der Rekrutierung von Teilnehmenden an pädiatrischen Studien über eine verstärkte Sensibilisierung von Eltern und Behandlern erwähnt.

#### 3.4.2 Zulassung

Betreffend die Zulassung von Kinderarzneimitteln lässt sich erstens festhalten, dass die Resultate der pädiatrischen Prüfkonzepte offensichtlich nicht immer auch zu einer pädiatrischen Indikationserweiterung führen. Zweitens erwarten die Befragten nicht, dass die eingeführten Massnahmen zu einer Verbesserung bei den «alten» Medikamenten und entsprechend beim Off-Label-Use bei Kindern führen. Eine positive Wertung erfuhr aber der Effekt der vereinfachten Zulassung über Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>ter</sup>-a<sup>quater</sup> HMG: Dies seien zwar nicht explizit Massnahmen für die Förderung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln, sie hätten aber bereits jetzt nachweislich einen positiven Effekt im pädiatrischen Bereich, da mehr Arzneimittel für seltene Stoffwechselerkrankungen zugelassen werden könnten. Tatsächlich wurden gemäss Daten von Swissmedic im Jahr 2019 mehr ODS bewilligt als in den Jahren davor und danach (vgl. Darstellung DA 19 im Anhang).

Für das Optimierungspotenzial wird auf die möglichen Optimierungen zur Massnahme PPK verwiesen.

#### 3.4.3 Synthese

Darstellung **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** fasst die Erkenntnisse aus dem vorangehenden Kapitel zusammen.

**D 3.3: Übersicht über die erwarteten Wirkungen der Schweizer Massnahmen**

Auswirkungen	Wichtigste Erkenntnisse	Optimierungspotenzial
Forschung und Entwicklung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> mehr durchgeführte Studien – mehr Daten, Veränderung in der Entwicklung pädiatrischer Arzneimittel</li> <li>– <i>Negativ:</i> –</li> </ul>	Rekrutierung für Teilnahme an Studien über verstärkte Sensibilisierung der Eltern und Behandler fördern
Zulassung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Positiv:</i> mehr Zulassungen für seltene Stoffwechselerkrankungen durch vereinfachte Zulassung über Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>ter</sup>-a<sup>quater</sup> HMG – kommt Pädiatrie zugute</li> <li>– <i>Negativ:</i> nicht immer werden pädiatrische Indikationserweiterungen beantragt; keine riesigen Veränderungen erwartet, insbesondere nicht bei «alten» Arzneimitteln</li> </ul>	Vgl. PPK (Darstellung D 3.2)

Quelle: eigene Darstellung Interface.

Legende: PPK = Pädiatrisches Prüfkonzept; HMG = Heilmittelgesetz.

### 3.5 Zwischenfazit

Nachfolgend ziehen wir ein Fazit zu den Fragestellungen betreffend die Erfahrungen in der Schweiz. Grundsätzlich gilt, dass die bisherigen Erfahrungen mit den Massnahmen in der Schweiz aufgrund der Neuheit der Regulierung noch begrenzt sind.

**I** 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 IGE verantwortlich. Seit Einführung der Massnahmen wurden die Prozesse auf beiden Seiten laufend optimiert. Ansonsten werden die Massnahmen wie geplant umgesetzt. Bislang kam es vor allem zu einem Nachvollzug der Regelungen der EU (bezüglich den PIPs, vgl. nachfolgend).

**I** Von wem werden die Massnahmen genutzt?

Es wurden erst drei eigens für die Schweiz erstellte *PPKs* eingereicht. Einerseits reichten Firmen *PPKs* ein, deren Arzneimittel in der EU bereits vor Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung zugelassen waren und dadurch nicht über ein europäisches PIP verfügten. Andererseits erstellten auch Firmen ein *PPK*, 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 Prüfkonzerte stammt aus der EU (PIPs, n = 118) und vereinzelt auch aus den USA (PSPs, n = 2).

Die *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 Neuzulassungen* 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.

**I** 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 allerdings auch dazu, dass die *Nachteile* der EU-Kinderarzneimittelverordnung übernommen werden (z.B. Umsetzbarkeit der PIPs) (vgl. Abschnitt 2.5). Gemäss den Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern zeigt sich zudem, dass die Umsetzung der Prüfkonzerte nicht immer auch zur Beantragung einer pädiatrischen Indikationserweiterung führt. Schliesslich könnte die Abstimmung der Prozesse 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,<sup>116</sup> 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.

**I 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.

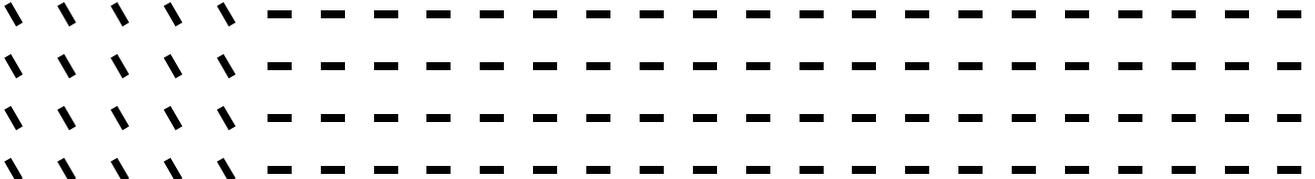
Das *IGE* sieht Potenzial bei der Bekanntheit der PESZs und der Erleichterung der Prozesse der Gesuchstellung für PESZ sowie PVESZ für Firmen – insbesondere sollten die Gesuchstellenden die für den Antrag notwendigen Kalenderdaten einfacher finden können (teilweise verwechseln sie z.B. das Datum der 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 es weiterhin so wenig schweizspezifische Anpassungen an den Massnahmen gibt wie bis anhin. Alles Weitere würde den Prozess für die Firmen unnötig erschweren und wäre für den kleinen Schweizer Markt von Nachteil. Überdies wünscht sich die Industrie eine bessere Abstimmung zwischen den Prozessen der Zulassung (*Swissmedic*) und der Kostenerstattung (*BAG*) sowie dass früher mit den Preisverhandlungen begonnen werden kann. Zudem könnten die Prozesse für die Preisverhandlungen bei Indikationserweiterungen optimiert werden.

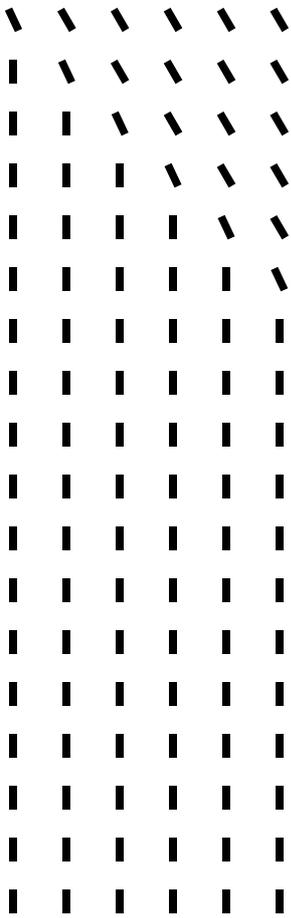
Das *BAG* will die Abstimmung zwischen den Prozessen der Zulassung sowie der Preisfestlegung und der Kostenerstattung weiter verbessern. Dazu hat das Bundesamt bereits Massnahmen ergriffen (z.B. «Early Dialog» unter anderem für neue AMSK oder befristet zugelassene Arzneimittel).

---

<sup>116</sup> Swissmedic verfügt über keine Zahlen zur Anzahl pädiatrischer Indikationserweiterungen im Zeitverlauf seit 2019. Allerdings gibt es Angaben zur Zahl der neu eingegangenen Zulassungsgesuche mit PPK-Pflicht für Indikationserweiterungen insgesamt seit 2019 (vgl. Darstellung DA 17).



## **4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen**



**Dieses Kapitel fasst die wichtigsten Erkenntnisse der Situationsanalyse zusammen und formuliert Empfehlungen. Entsprechend werden die Fragestellungen zum Optimierungspotenzial (vgl. Darstellung D 1.2) beantwortet.**

#### 4.1 Schlussfolgerungen

Nachfolgend fassen wir die wichtigsten Erkenntnisse zu den Erfahrungen aus der EU und der Schweiz zusammen.

##### | Erfahrungen aus der EU

Die Erhebungen zur EU zeigen, dass sich der *Vollzug* der Massnahmen aus der EU-Kinderarzneimittelverordnung und insbesondere die Erstellung der PIPs seit 2006 kontinuierlich verbessert haben, die Prozesse gut etabliert und für alle Beteiligten klar sind. Eine Herausforderung stellt aber die Umsetzung der in den PIPs festgelegten Studien dar – insbesondere die Rekrutierung der Studienteilnehmenden. Die Studien werden deshalb oft gar nicht oder erst Jahre nach der Zulassung der Arzneimittel für Erwachsene abgeschlossen. Deshalb liegen die Studienresultate nur in Ausnahmefällen bereits bei der Zulassung vor, wie ursprünglich vorgesehen. Zudem ist die Attraktivität der existierenden Boni und Anreize gering beziehungsweise sind die Prozesse zur Gewährung der Boni wenig bedarfsgerecht (z.B. unterschiedliche Prozesse in Mitgliedstaaten).

Hinsichtlich der *Auswirkungen* geht aus der Dokumentenanalyse und den Interviews hervor, dass sich eine gewisse positive Veränderung in der Forschung (mehr Studien, mehr Neugeborene und Jugendliche in pädiatrischen Studien, höhere Qualität), der Entwicklung (pädiatrische Bevölkerung wird mitgedacht) und der Zulassung (mehr Zulassungen für den pädiatrischen Bereich) feststellen lässt. Allerdings orientiert sich die Arzneimittelentwicklung nach wie vor zu wenig am Bedarf der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe und der Off-Label-Use bleibt nahezu unverändert – nicht zuletzt da die Boni und Anreize kaum Einfluss auf die Arzneimittelforschung und -entwicklung haben. Es scheint insbesondere der Zwang zum PIP zu sein, der zu den positiven Veränderungen führt. Zudem führen nicht alle Zulassungen notwendigerweise zur Markteinführung und damit zur Verfügbarkeit für die pädiatrische Bevölkerung. Insgesamt erwecken diese Erkenntnisse den Eindruck, dass die Instrumente am eigentlichen Problem vorbeizielen.

##### | Erfahrungen aus der Schweiz

Der *Vollzug* der Massnahmen zur Verbesserung der Versorgung mit pädiatrischen Arzneimitteln in der Schweiz läuft gut und es kommt kaum zu Schwierigkeiten. Die Relevanz der schweizerischen PPKs ist vernachlässigbar: Es werden fast keine Schweizer Prüfkonzepte eingereicht, sondern hauptsächlich solche aus dem Ausland übernommen. Daher sind auch die Erfahrungen zur Erstellung von PPKs begrenzt – aufseiten von Swissmedic wie aufseiten der Arzneimittelentwickler. Die starke Anlehnung an die EU-Kinderarzneimittelverordnung und der Verzicht auf zu viele schweizspezifische Regelungen hat sich jedoch bewährt und wird positiv gewertet. Allerdings werden dadurch auch die entsprechenden Nachteile der EU-Regulierungen geerbt – insbesondere punkto Umsetzbarkeit der in den Prüfkonzepten festgelegten Massnahmen (vgl. oben).

Die Situationsanalyse fokussierte zwar insbesondere auf den Vollzug der Massnahmen, diskutierte aber auch die *erwarteten Wirkungen*, um bereits jetzt allfälliges Optimierungspotenzial im Vollzug der Massnahmen auszumachen. Insgesamt fällt die Beurteilung der erwarteten Wirkungen der eingeführten Massnahmen bescheiden aus: Es liegen zwar mehr Erkenntnisse zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern vor, allerdings rechnen die Befragten nicht mit grundlegenden Veränderungen in der Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln als Folge der Massnahmen. Es wird auch nicht damit gerechnet, dass «alte» Medikamente für Kinder entwickelt und entsprechend vom Off-Label- in den On-Label-Use überführt werden können. Ein zusätzlicher positiver Effekt zeigt sich allerdings als Folge von Massnahmen, die nicht spezifisch für die Pädiatrie gedacht waren: Die vereinfachte Zulassung über Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>bis</sup>-a<sup>quater</sup> HMG führt zu mehr Zulassungen von Arzneimitteln für seltene Stoffwechselerkrankungen, was sich auch positiv auf die Verfügbarkeit von Kinderarzneimitteln auswirkt.

#### 4.2 Empfehlungen

Basierend auf der Situationsanalyse formulieren wir folgende Empfehlungen, aufgeschlüsselt nach politischer, strategischer und operativer Ebene und unter Festlegung der zuständigen Akteure. Die Empfehlungen 1 und 2 sind aus unserer Sicht prioritär. Sie sollen dazu beitragen die Wirksamkeit der eingeführten Massnahmen, die bis anhin ambivalent beurteilt wird, zu erhöhen. Empfehlungen 3 und 4 sollen zur Optimierung der bereits gut funktionierenden Prozesse beitragen. Empfehlung 5 schliesslich ist als Hilfestellung für die geplante Wirkungsevaluation zu betrachten.

##### **Empfehlung 1: Anreize zur Beantragung von pädiatrischen Indikationserweiterungen (PIEs) basierend auf PPK-Daten erhöhen**

Hierzu schlagen wir drei konkrete Unterempfehlungen vor.

- Empfehlung 1.1 (strategische Ebene, BAG/zuständige Behörde und Arzneimittelentwickler): Das BAG beziehungsweise die zuständige Behörde sollte gemeinsam mit den Arzneimittelentwicklern prüfen, inwiefern die Attraktivität des Prävalenzmodells erhöht werden kann oder ob andere Modelle notwendig sind, um PIEs zu fördern (z.B. keine neuen Kostenverhandlungen für PIEs).
- Empfehlung 1.2 (operative Ebene, Swissmedic): Swissmedic sollte bereits eingeführte Massnahmen zur Klärung der Vorgaben für den Indikationswortlaut in der Fachinformation beobachten, die Wirkung der Massnahmen prüfen und die Massnahmen gegebenenfalls optimieren.
- Empfehlung 1.3 (strategische und politische Ebene, BAG mit Swissmedic und Arzneimittelentwicklern): Das BAG sollte gemeinsam mit Swissmedic und den Arzneimittelentwicklern prüfen, welche weiteren Massnahmen möglich und notwendig sind, um die Zahl der Anträge um PIEs zu erhöhen (z.B. Gebührenreduktionen für PIE-Anträge bei Swissmedic, wenn sie aus Auflagen von pädiatrischen Prüfkonzepten hervorgehen). Hierbei ist zu beachten, dass Entscheidungen über PIEs selten allein für die Schweiz getroffen werden.

##### **Empfehlung 2: Massnahmen zur Förderung des Off-Label-Use überdenken**

*Politische und strategische Ebene*

**BAG**

Die Situationsanalyse zeigt, dass die aktuellen Massnahmen in der Schweiz wenig zielführend sind, um kurz- und mittelfristig eine Veränderung beim Off-Label-Use zu bewirken: Die Massnahmen (z.B. 10-jähriger Unterlagenschutz) werden gemäss den Befragten nicht dazu führen, dass «alte» Arzneimittel für die pädiatrische Anwendung entwickelt

und zur Zulassung gebracht werden. Auch in der EU konnte hier keine Veränderung bewirkt werden (vgl. Resultate zu PUMA). Entsprechend sollte das BAG diskutieren, ob neben den Anstrengungen den Off-Label-Use im pädiatrischen Bereich zu senken, stärker noch auf die Verbesserung der Sicherheit des Off-Label-Use gesetzt werden soll. Es gilt zu prüfen, ob hier neben den bestehenden Massnahmen, weitere Massnahmen notwendig sind. Hierzu sollte auch berücksichtigt werden, welche Massnahmen allenfalls bereits von anderen Akteuren erbracht werden. Diese Massnahmen wären danach auch in der geplanten Wirkungsanalyse (vgl. Empfehlung 5) zu berücksichtigen.<sup>117</sup>

### **Empfehlung 3: Schnittstellen zwischen Zulassung und Kostenübernahme, wenn notwendig optimieren**

*Operative Ebene*

*BAG und Swissmedic*

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.

### **Empfehlung 4: Information und Hilfestellungen für PESZ und PVESZ verbessern**

*Operative Ebene*

*IGE mit Swissmedic*

Das IGE sollte proaktiv auf die Unterschiede zwischen dem PVESZ und dem PESZ hinweisen. Gemeinsam mit Swissmedic sollte das IGE zudem die Hilfestellungen zur Ausstellung der Anträge um PVESZ und PESZ verbessern, damit die Gesuchstellenden die für die Anträge notwendigen Kalenderdaten einfacher erkennen können (zurzeit verwechseln Gesuchstellende z.B. das Datum des Gesuchs um Zulassung bei der Swissmedic inklusive PPK mit dem Datum des Gesuchs für die Bestätigung, wonach alle Studien gemäss dem zugehörigen Prüfkonzept abgeschlossen und die Resultate in die Arzneimittelinformation aufgenommen wurden).

### **Empfehlung 5: Resultate für Wirkungsanalyse berücksichtigen**

*Strategische Ebene*

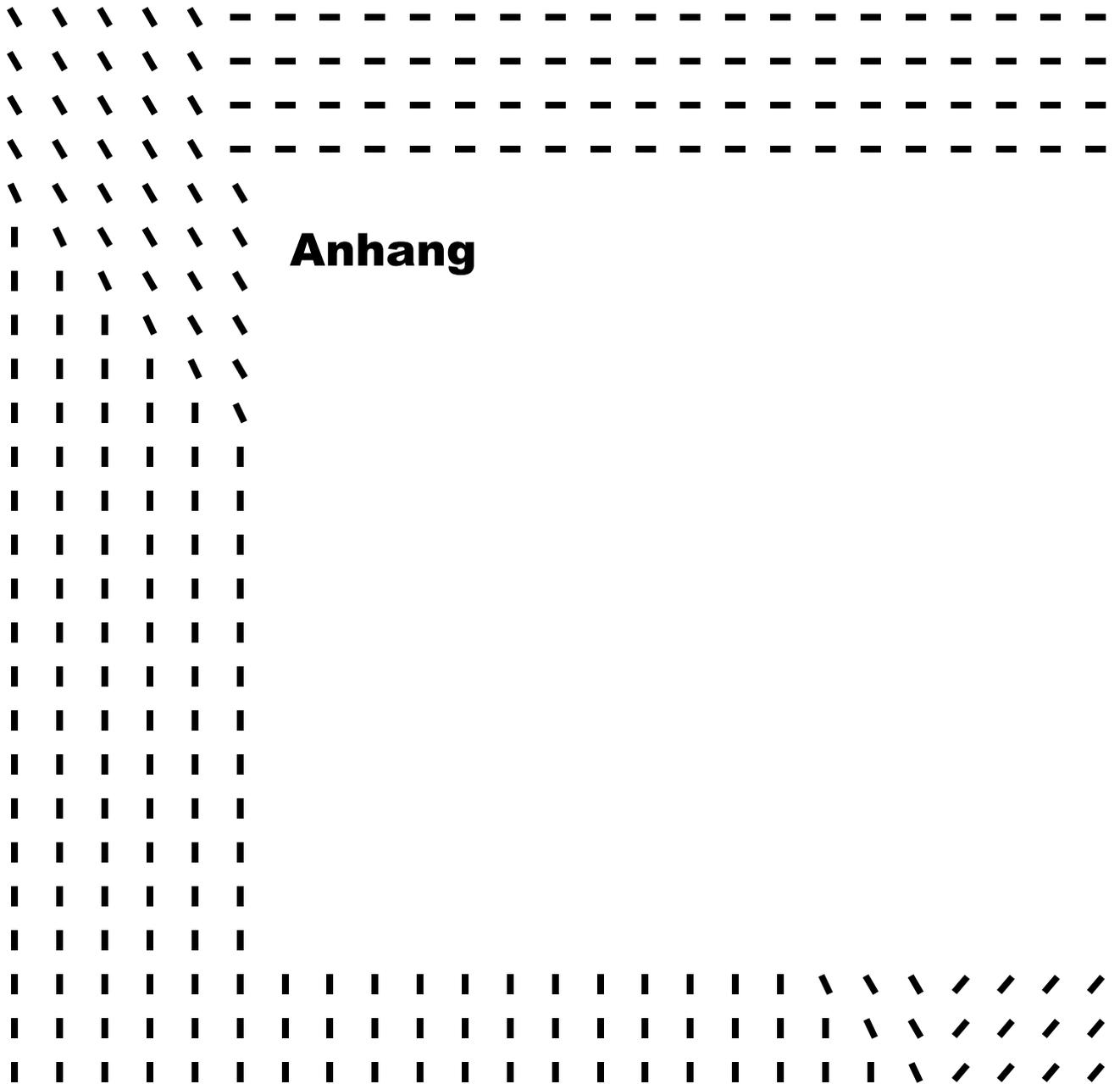
*BAG*

Folgende Aspekte sollte das BAG für die geplante Wirkungsanalyse der Massnahmen berücksichtigen:

- *Empfehlung 5.1 – Notwendigkeit analysieren:* Die Schweiz lehnt sich stark an die EU-Kinderarzneimittelverordnung an. Letztere wurde bereits in einer Vielzahl von Studien eingehend untersucht. Das BAG sollte prüfen, inwiefern eine Wirkungsanalyse der Massnahmen für die Schweiz notwendig ist und welchen Fokus sie haben soll.

<sup>117</sup> Hierzu sind bereits Massnahmen geplant. So wird etwa das BAG dem Bundesrat Anfang Juni 2022 vorschlagen, dass im Rahmen der Einzelfallvergütung evidenzbasierter Off-Label-Use von Therapien ermöglicht wird, wenn diese Therapien kostengünstiger sind als Therapien, die bereits auf der Spezialitätenliste aufgeführt sind.

- *Empfehlung 5.2 – Internationale Verflechtung*: Die Wirkungen in der Schweiz sind grösstenteils ein Resultat der EU-Kinderarzneimittelverordnung. Deshalb wird für die Wirkungsanalyse nicht nur der Vergleich der Situation heute mit jener vor Einführung der Massnahmen in der Schweiz 2018/2019 relevant sein, sondern auch mit jener vor der Einführung der EU-Kinderarzneimittelverordnung 2007.
- *Empfehlung 5.3 – Berücksichtigung tangentialer Regulierungen*: Die vorliegende Situationsanalyse zeigt, dass auch Massnahmen einen Effekt auf die Versorgung mit Kinderarzneimitteln haben, die nicht explizit dafür gedacht waren (z.B. vereinfachte Zulassung über Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>bis</sup>–a<sup>quater</sup> HMG). Daher ist zu prüfen, welche weiteren tangentialen Regulierungen in der Wirkungsanalyse berücksichtigt werden sollen.



## A 1 Analyisierte Dokumente

Nachfolgend sind die analysierten Dokumente aus der EU und der Schweiz aufgeführt.

### A 1.1 Analyisierte Dokumente EU

Nachfolgend führen wir die analysierten Dokumente für die EU auf.

---

#### DA 1: Analyisierte Dokumente EU

---

European Commission EC (2017): State of the Paediatric Medicines in the EU. 10 years of the EU Paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council.

---

European Commission EC (2018): Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe: Final Report, S. 30.

---

European Commission EC (2020): Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, Brussels.

---

European Medicines Agency EMA (2016): 10-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, London.

---

Tomasi, Paolo A.; Egger, Gunter F.; Pallidis, Chrissi; Saint-Raymond, Agnes (2017): Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation, in: *Pediatr Drugs*, (2017) 19, S. 505-513.

---

Varnai, Peter; Farla, Kristine; Simmonds, Paul; Oortwijn, Wija; Meindert, Lars; van Schothorst, Marien; Schiffers, Krijn; Stroetmann, Karl; Thiel, Rainer; Birov, Strahil (2016): Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives: Final Report, Brighton.

---

Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

---

Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.

---

Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

---

Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über das ergänzende Schutzzertifikat für Arzneimittel (kodifizierte Fassung).

---

Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG.

---

Wimmer, Stefan; Rascher, Wolfgang; Neubert, Antje (2019): Wie häufig betreffen Gegenanzeigen und Warnhinweise in deutsche Fachinformationen pädiatrische Patienten, in: *Klin Padiatr*, 2019/81, S. 191-198.

---

Quelle: Interface

---

## A 1.2 Analyisierte Dokumente CH

Nachfolgend führen wir die analysierten Dokumente für die Schweiz auf.

---

### DA 2: Analyisierte Dokumente CH

---

Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2021): Pflichtenheft Situationsanalyse der Zulassungsmassnahmen «pädiatrisches Prüfkonzept (PPK)» und «wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten» bei Kindern, Bern.

---

Bundesgesetz vom 25. Juni 1954 über die Erfindungspatente (PatG; SR 232.14).

---

Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21).

---

Swissmedic (2021a): Wegleitung Pädiatrisches Prüfkonzept HMV4, Bern, S.5.

---

Swissmedic (2021b): Wegleitung Orphan Drug HMV4, Bern.

---

Swissmedic (2022): Wegleitung Unterlagenschutz HMV4, Bern.

---

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV; SR 812.212.22).

---

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV; SR 812.212.23).

---

Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 14. September 2018 über seine Gebühren (GebV-Swissmedic; SR 812.214.5).

---

Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102).

---

Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21).

---

Quelle: Interface

---

## A 2 Interviewpartnerinnen und Interviewpartner

Nachfolgend sind die Interviewpartnerinnen und Interviewpartner aus der EU und der Schweiz aufgeführt.

### A 2.1 Interviewpartnerinnen und Interviewpartner EU

- Dr. Sabine Scherer, Vizepräsidentin des Pädiatrieausschusses der European Medicines Agency (EMA) und Clinical Assessor des deutschen Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)<sup>118</sup>
- Prof. Dr. Mark Turner, Co-Koordinator des paneuropäischen klinischen Forschungsnetzwerks «connect4children»
- Prof. Dr. Antje Neubert, Leiterin für klinische Studien in der Pädiatrie der Kinderklinik Erlangen

### A 2.2 Interviewpartnerinnen und Interviewpartner Schweiz

- Dr. Cornelia Bigler, Regulatory Managerin und Stv. Managerin von Regulatory Assessment bei Swissmedic
- Dr. Jan Wagner, Senior Clinical Reviewer bei Swissmedic
- Anaïc Cordoba, Experte für gewerbliche Schutzrechte in der Abteilung Recht und Internationales beim Eidgenössischen Institut für Geistiges Eigentum (IGE)
- Nicole Vollenweider, Patentexpertin beim Eidgenössischen Institut für Geistiges Eigentum (IGE)
- Renée Hansmann, Prozesseignerin Eintragungsverfahren Patent beim Eidgenössischen Institut für Geistiges Eigentum (IGE)
- Dr. Lukas Brand, Head of Drug Regulatory Affairs bei der Novartis Schweiz AG
- Sibylle Baerni, Head Regulatory Affairs bei der GlaxoSmithKline AG
- Dr. Klaus Rose, Experte in der Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln und Regulatory Affairs bei klausrose Consulting
- Dr. Peter Kleist, Geschäftsführer der kantonalen Ethikkommission des Kantons Zürich
- Dr. Jörg Indermitte, Leiter Sektion Arzneimittelaufnahme beim Bundesamt für Gesundheit (BAG)
- Ernst Niemack, Geschäftsführer der Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz (vips)<sup>119</sup>

---

<sup>118</sup> Mit Frau Scherer gab es nach dem Interview noch mehrfach einen Austausch, um offene Fragen zu klären, die sich im Verlauf des Mandats ergeben hatten.

<sup>119</sup> Mit Herrn Niemack wurde kein eigentliches Interview geführt. Es gab allerdings mehrfach Kontakte (telefonisch und per Mail), um Informationen zu den Erfahrungen kleinerer Pharmafirmen zu gewinnen.

### A 3 Design im Überblick

Die nachfolgende Darstellung zeigt auf, welche Methoden welchen Beitrag zur Beantwortung der Fragestellungen leisten.

DA 3: Design im Überblick		Methoden					
		Internationale Erfahrungen (EU)			Nationale Erfahrungen		
		Dokumentenanalyse internationaler Kontext	Interviews mit internationalen Experten/-innen	Aufbereitung quantitativer Daten aus Dokumentenanalyse	Dokumentenanalyse nationaler Kontext	Interviews mit nationalen Anspruchsgruppen	Aufbereitung quantitativer Daten von Swissmedic/IGE
<b>1. Internationale Erfahrungen (EU)</b>							
1.1	Welche Massnahmen gibt es?	●	●				
1.2	Welche Lehren kann man aus dem Vollzug dieser Massnahmen ziehen?	●	●	●		○	
1.3	Welche Auswirkungen haben die Massnahmen (Forschung, Entwicklung, Zulassung)?	●	●	●		○	
1.4	Gibt es Unterschiede in Bezug auf den Vollzug und die Auswirkungen zwischen den Mitgliedstaaten?	○	●				
1.5	Welche Lehren ergeben sich daraus für die Schweiz?	●	●	●		○	
<b>2. Nationale Erfahrungen</b>							
2.1	Wie kann der Vollzug der Massnahmen PPK und AMSKK beschrieben werden? Haben sich die Instrumente seit ihrer Einführung verändert? Falls ja, warum?				○	●	○
2.2	Von wem werden die Massnahmen genutzt?				●	●	
2.3	Wie ist der Vollzug zu beurteilen (Vorteile, Nachteile, Zweckmässigkeit, Machbarkeit, Verhältnismässigkeit, Schnittstellen)?					●	●
2.4	Welche Erwartungen haben die relevanten Akteure an die Massnahmen?					●	
<b>3. Optimierungspotenzial für den Vollzug in der Schweiz</b>							
3.1	Welches Optimierungspotenzial gibt es für den Vollzug der Massnahmen in der Schweiz?	●	●	●		●	○
3.2	Welche ergänzenden Regulierungsmöglichkeiten können in Erwägung gezogen werden?	○	●			●	
3.3	Welche Empfehlungen lassen sich daraus ableiten?	○	●			●	

Legende: ● = Methode leistet wesentlichen Beitrag zur Beantwortung der Evaluationsfrage; ○ = Methode leistet ergänzenden Beitrag zur Beantwortung der Evaluationsfrage. Quelle: Interface.

### A 4 Weitere Massnahmen in der EU

Die nachfolgende Darstellung fasst weitere Massnahmen aus der EU-Kinderarzneimittelverordnung zusammen und führt allfällige Erkenntnisse aus der Dokumentenanalyse sowie den Interviews auf.

**DA 4: Weitere Massnahmen der EU zur Verbesserung der Versorgung mit und der Sicherheit von Arzneimitteln bei Kindern**

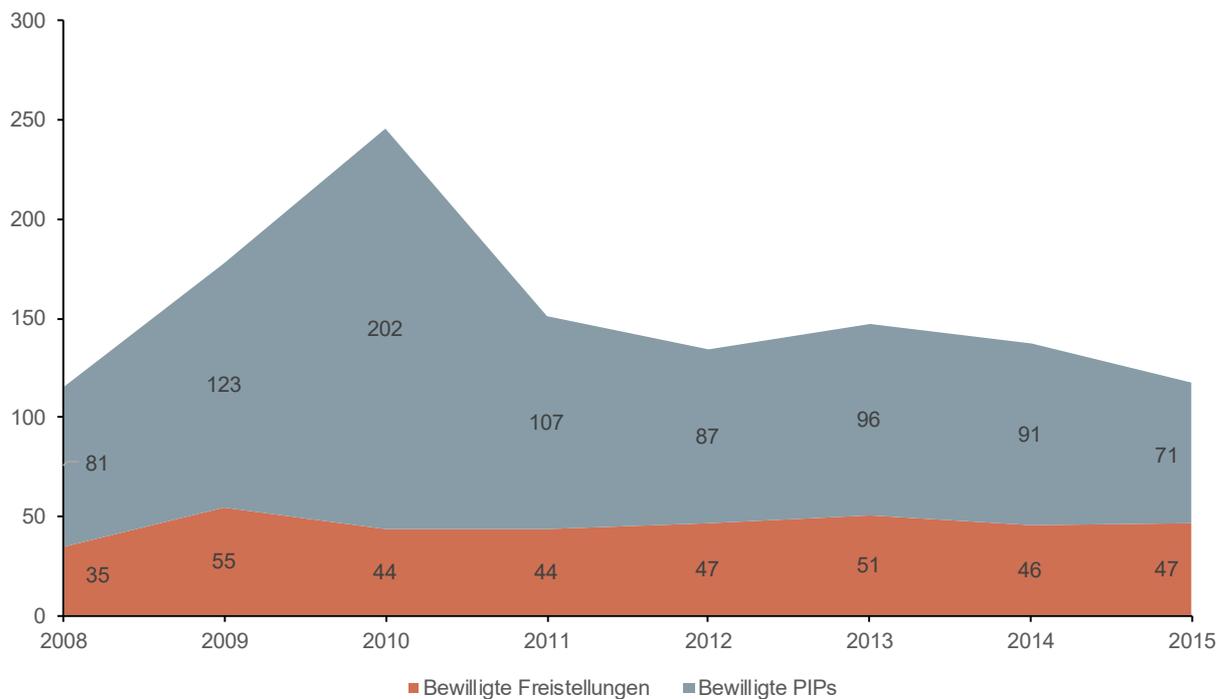
Massnahme	Kurzbeschreibung	Gesetzliche Grundlage	Erkenntnisse aus Dokumentenanalyse/ Interviews
Gebührenfreie Beratung vor Einreichung und während der Umsetzung des PIPs	Für die Erstellung des PIPs und während dessen Umsetzung können Arzneimittelentwickler wissenschaftliche Beratung bei der EMA kostenlos in Anspruch nehmen. Der Fokus der Beratung liegt auf der Konzeption und der Durchführung der pädiatrischen Studien eines PIPs.	Art. 26 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006	Vgl. Abschnitt 2.4.2.
Kennzeichnung von Arzneimitteln, die für eine pädiatrische Indikation zugelassen sind	Arzneimittel mit Zulassung für pädiatrische Indikation erhalten ein spezifisches Symbol, das wiederum in der Packungsbeilage erläutert wird.	Art. 32 der Verordnung (EG) 1901/2006	Die Kennzeichnung der Arzneimittel wurde nicht umgesetzt, da man sich nicht auf die Umsetzung einigen konnte und die Kennzeichnung zu Missbrauch hätte führen können.
Inventar verfügbare Arzneimittel, Therapiebedarf und Priorisierung bei der Forschung und Entwicklung	Der PDCO erstellt ein Inventar mit allen verwendeten Arzneimitteln bei Kindern in den Mitgliedstaaten. Darauf basierend erstellt er ein Therapiebedarfsinventar und ermittelt prioritäre Forschungsbereiche.	Art. 42 und Art. 43 Abs. 1 der Verordnung (EG) 1901/2006	Das Therapiebedarfsinventar wird bei der Entwicklung von Arzneimitteln nicht gross genutzt. Das Inventar ist häufig auch nicht auf dem aktuellen Stand und somit unvollständig. Es wurde lediglich zu Beginn benutzt, um die Produkte zu ermitteln, die EU-Fördergelder bekamen.
Liste mit Anreizen und Boni	Die Europäische Kommission führt eine Liste mit Anreizen und Boni, die entweder in den Mitgliedstaaten oder in der Gemeinschaft verfügbar sind.	Art. 39 der Verordnung (EG) 1901/2006	Diese Liste war auch auf Nachfrage bei der EMA nicht erhältlich.
Bereitstellung zusätzlicher Daten aus pädiatrischen Studien	Pädiatrische Studien, die bereits vor der Verordnung abgeschlossen wurden und in der Gemeinschaft zugelassene Arzneimittel betreffen, sind der zuständigen Behörde zu übergeben. Pädiatrische Studien – auch ausserhalb von PIPs und wenn es nicht um die Zulassung für eine pädiatrische Indikation geht – sind ebenfalls vorzulegen.	Art. 45 Abs. 1 und Art. 46 Abs. 1 der Verordnung (EG) 1901/2006	Diese Daten wurden vor längerer Zeit eingereicht. Dieser Prozess war sehr aufwendig. Viele Daten sind alt und entsprechen nicht den heutigen Qualitätsanforderungen. Grundsätzlich ist es aber sinnvoll, wenn man die Daten hat. Heute wird diskutiert, ob nur noch die nützlichen Daten aufgenommen werden sollen.
Bereitstellung Forschungsmittel	Der Gemeinschaftshaushalt sieht Mittel für die Erforschung von Arzneimitteln für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe vor, um Studien zu Arzneimitteln/Wirkstoffen ohne Patentschutz zu unterstützen.	Art. 40 Abs. 1 der Verordnung (EG) 1901/2006	19 Projekte wurden mit insgesamt 100 Millionen Euro unterstützt – daraus resultierte nur ein Arzneimittel mit einer neuen pädiatrischen Zulassung. Diese Massnahme war somit sehr ineffizient. Das Problem war, dass die üblichen EU-Kriterien erreicht werden mussten (Kohäsion erzielen, KMU unterstützen, unterschiedliche Mitgliedstaaten involvieren usw.). Dadurch konnte man beispielsweise nicht vom Wissen der grossen Arzneimittelentwickler profitieren. Folglich fehlte wichtiges Fachwissen zu regulatorischen Anforderungen. In den Interviews wurde auch die Höhe der Fördersumme als zu gering und die Zeitdauer als unzureichend beurteilt. Die Fördermittel wurden mittlerweile alle ausgegeben und es werden keine weiteren mehr gesprochen.

Legende: eigene Darstellung Interface.

**A 5 Lehren der EU in Bezug auf den Vollzug der Massnahmen**

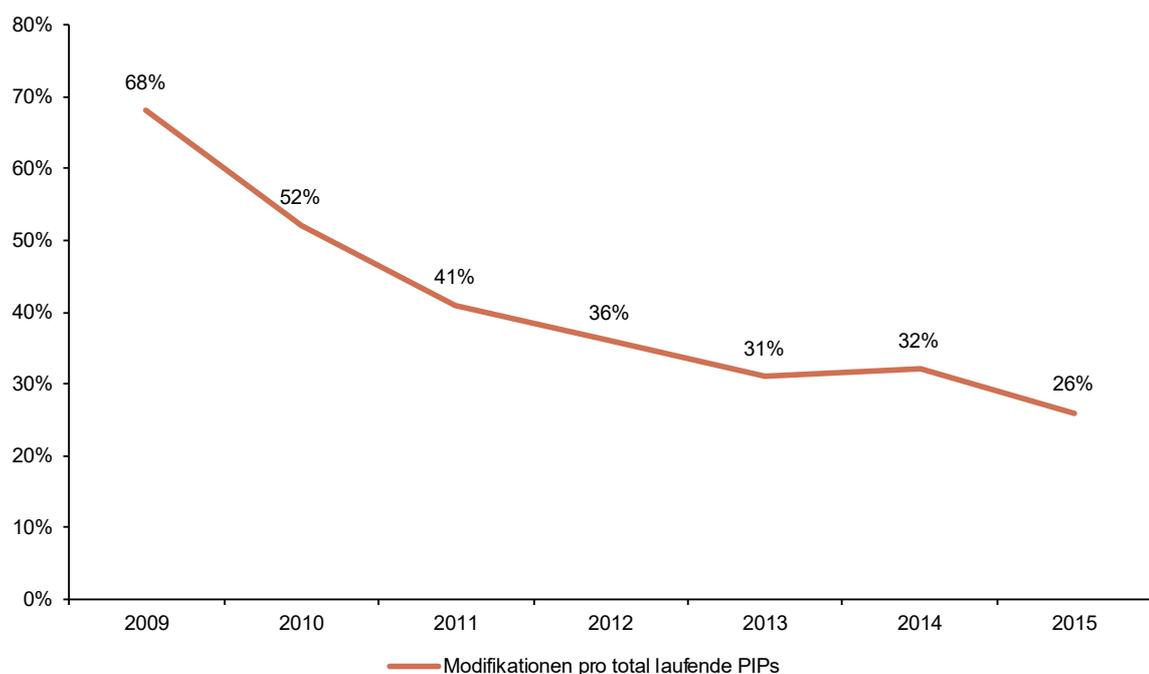
Nachfolgend sind ergänzende Darstellungen zum Vollzug der Massnahmen in der EU aufgeführt.

**DA 5: Verhältnis zwischen bewilligten PIPs und bewilligten Freistellungen in der EU, 2007–2015**



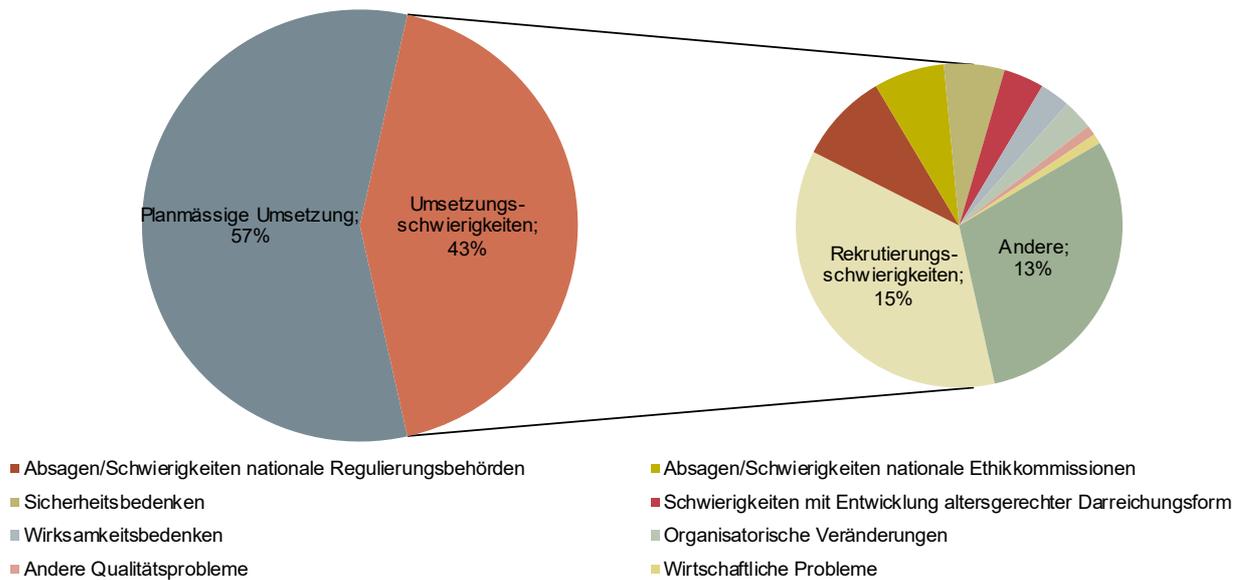
Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 21).

**DA 6: Anteil der Modifikationen an allen laufenden PIPs in der EU, 2009–2015**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 24).

DA 7: Anteil PIPs mit planmässiger Umsetzung sowie Gründe für Umsetzungsschwierigkeiten in der EU, 2007–2015

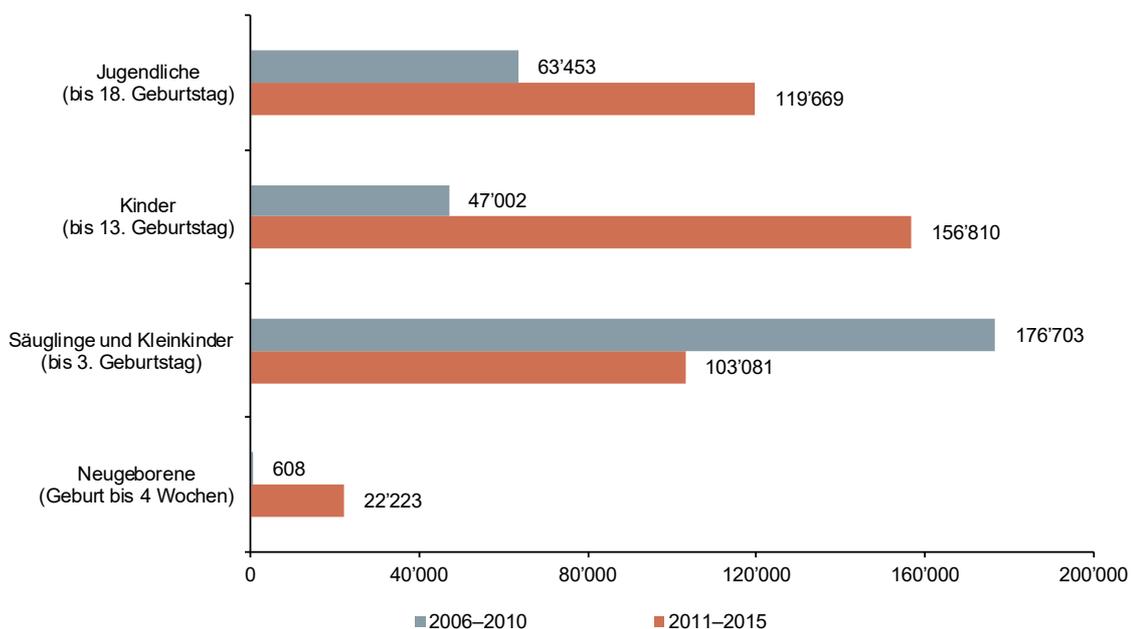


Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 43).

### A 6 Lehren der EU in Bezug auf die Auswirkungen der Massnahmen

Nachfolgend finden sich weitere Grafiken bezüglich der Auswirkungen der europäischen Massnahmen.

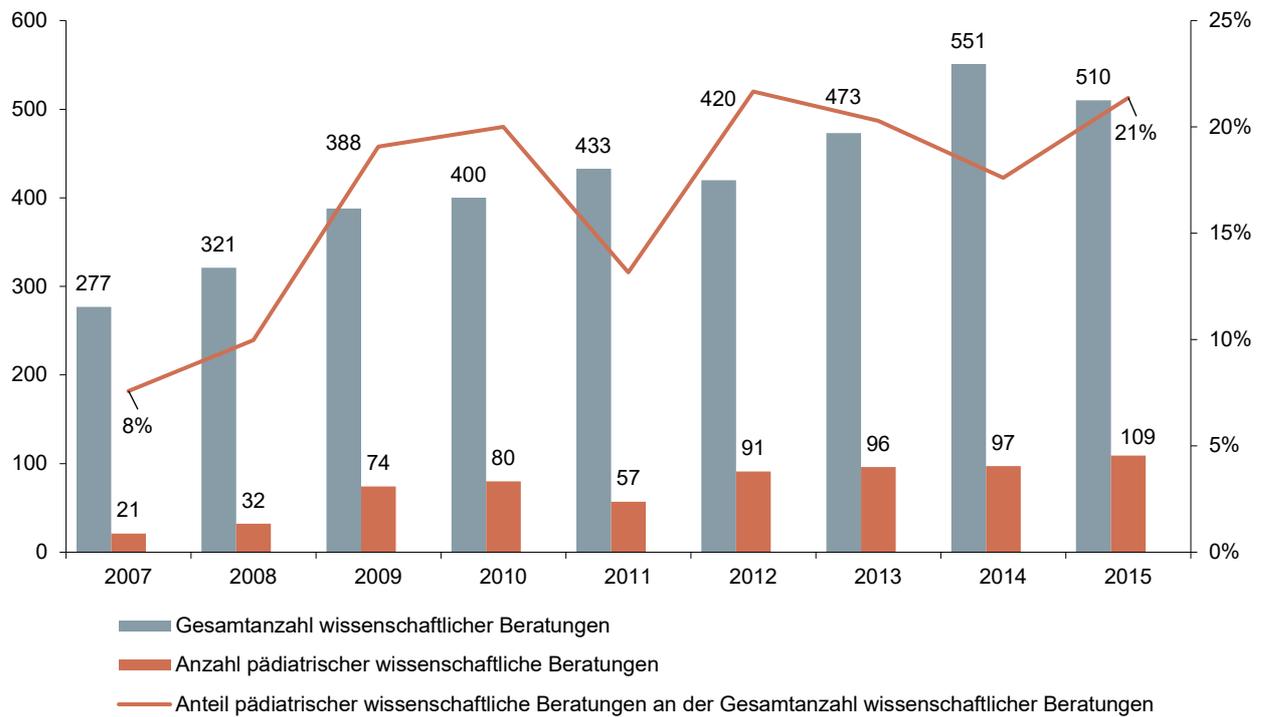
DA 8: Anzahl Studienteilnehmende nach Altersgruppe in der EU, 2006–2015



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 42).

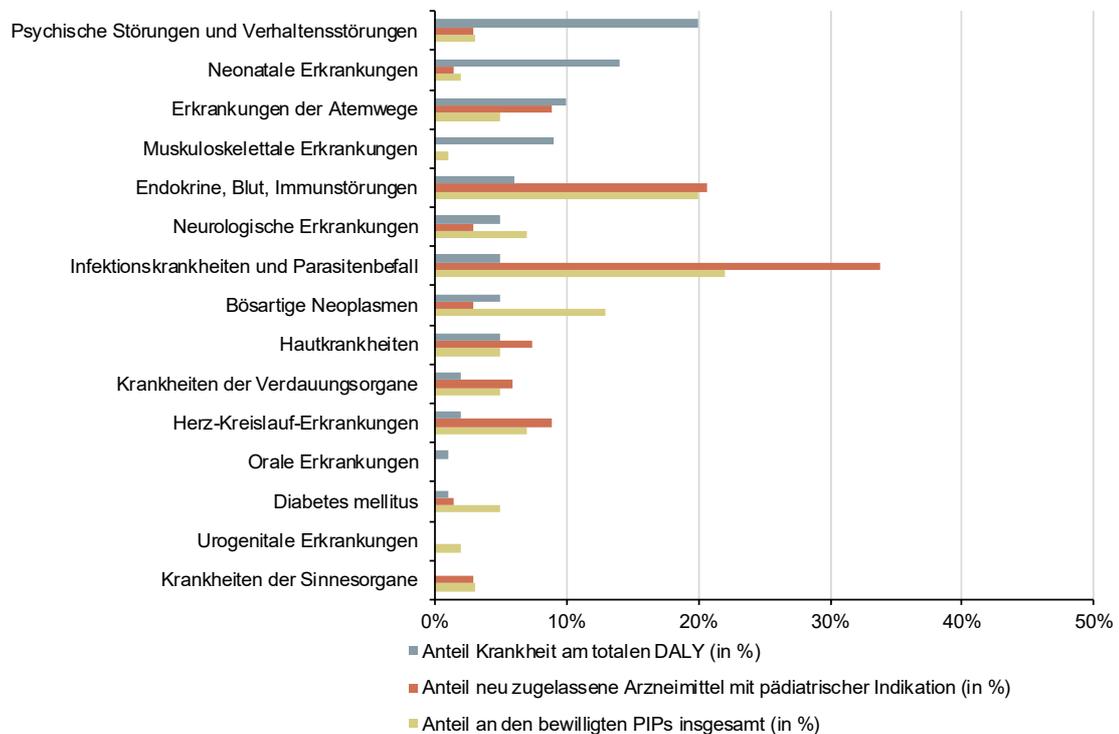
Legende: Während bei den Neugeborenen eine deutliche Steigerung um den Faktor 36 zwischen den Zeiträumen zu beobachten ist, sind die restlichen Zahlen mit Vorsicht zu geniessen. Einzelne Jahre mit überdurchschnittlich vielen pädiatrischen Studien verzerren den Vergleich. So haben beispielsweise im Jahr 2011 über 130'000 Personen an pädiatrischen Studien teilgenommen, während der Durchschnitt im Zeitraum zwischen 2012 und 2015 bei 68'000 Teilnehmenden liegt.

DA 9: Anzahl wissenschaftliche (pädiatrische) Beratungen durch das CHMP, 2007–2015



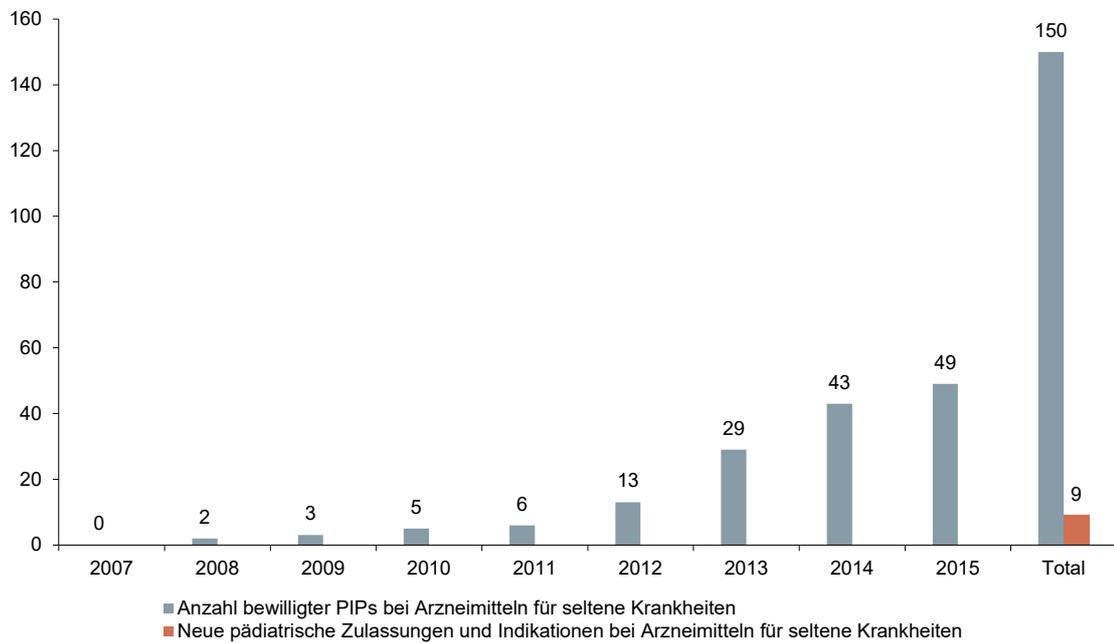
Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 38).

DA 10: Vergleich zwischen bewilligten PIPs, den neuen pädiatrischen Zulassungen und Indikationen sowie der tatsächlichen pädiatrischen Krankheitslast in der EU, nach Fachbereich



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 27).

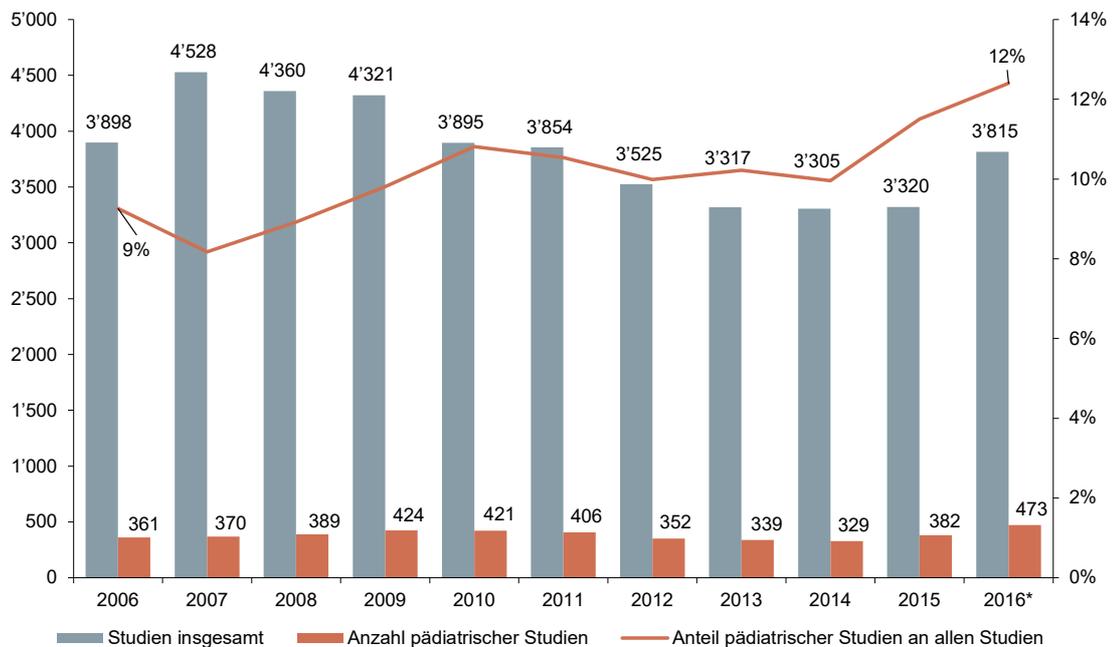
**DA 11: Entwicklung der bewilligten PIPs bei Arzneimitteln für seltene Krankheiten sowie Anzahl neuer pädiatrischer Zulassungen und Indikationen in der EU, 2007–2015**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 67).

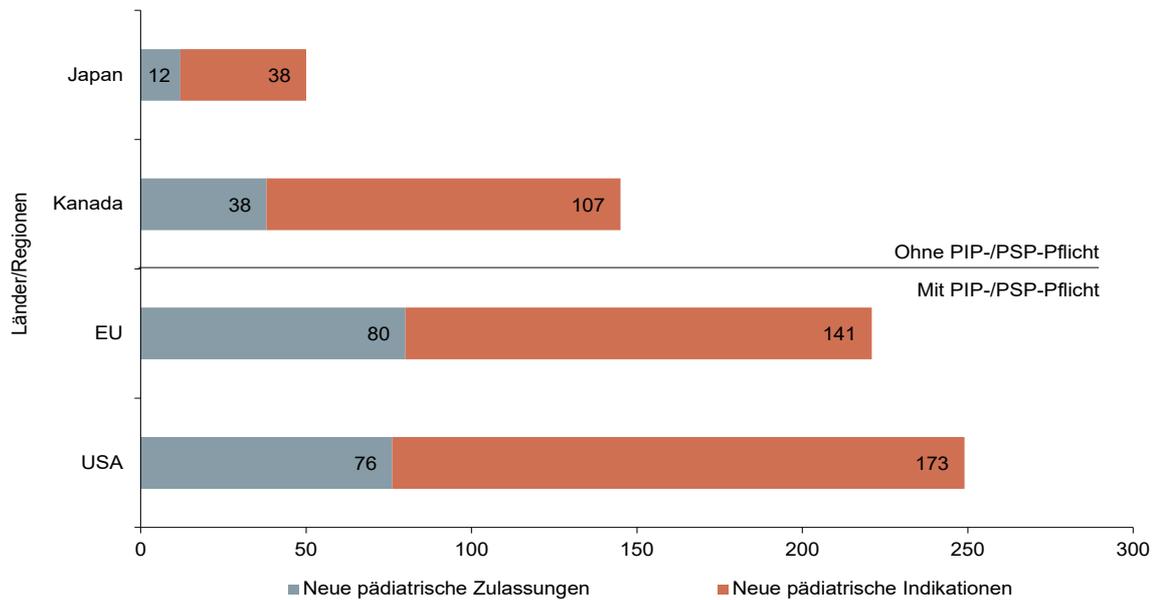
Legende: Für die Anzahl Zulassungen und Indikationen gibt es keine nach Jahren aufgeschlüsselten Daten.

**DA 12: Anzahl autorisierter (pädiatrischer) klinischer Studien in der EU, 2006–2016**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsberichten der EMA und der EC (EMA 2016, S. 40; \*European Commission 2020, S. 49).

**DA 13: Vergleich neuer pädiatrischer Zulassungen und Indikationen zwischen Ländern/Regionen mit und ohne PIP- respektive PSP-Pflicht, 2007–2015**

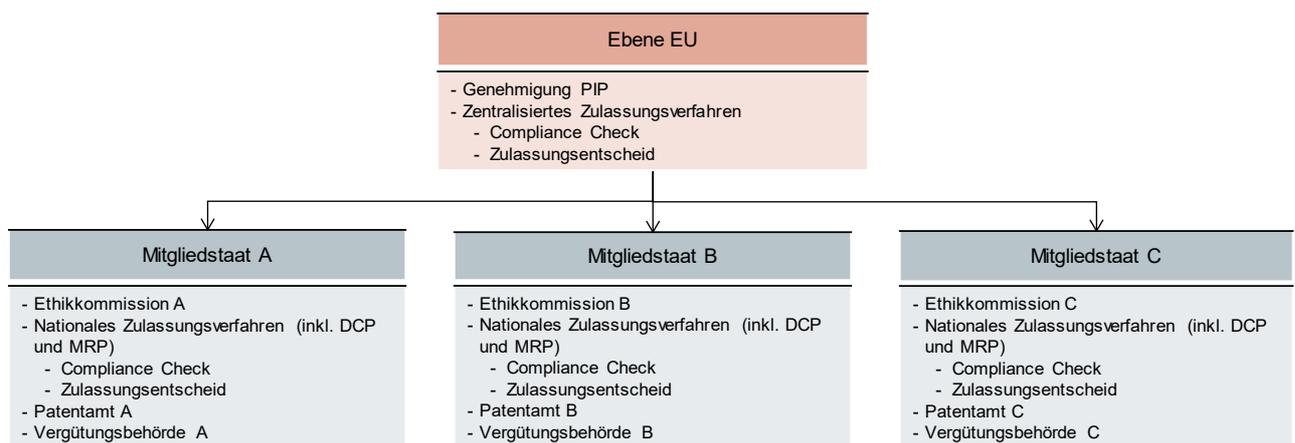


Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Evaluationsbericht der EMA (EMA 2016, S. 17).

**A 7 Unterschiede im Vollzug zwischen den Mitgliedstaaten der EU**

Die nachfolgende Darstellung bietet einen Überblick über die Umsetzungsebenen und Stellschrauben.

**DA 14: Übersicht über Umsetzungsebenen und Stellschrauben**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf den Interviews.

### A 8 Weitere Massnahmen in der Schweiz

Nachfolgend sind weitere Massnahmen aufgeführt, die zur Stärkung der Versorgung mit pädiatrischen Arzneimitteln in der Schweiz beitragen.

#### DA 15: Weitere Massnahmen in der Schweiz zur Verbesserung der Versorgung mit und der Sicherheit von Arzneimitteln bei Kindern

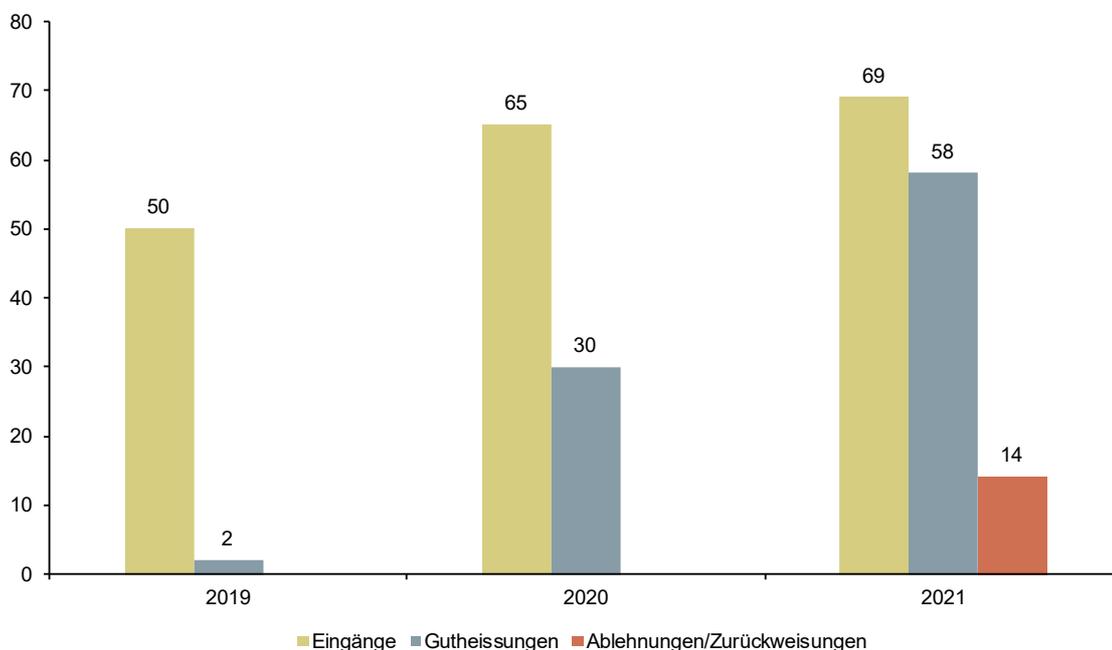
Massnahme	Kurzbeschreibung	Gesetzliche Grundlage	Erkenntnisse aus Dokumentenanalyse/Interviews
Vereinfachte Zulassungsverfahren für weitere Arzneimittel	<p>Folgende Kategorien von Arzneimitteln profitieren ebenfalls von vereinfachten Zulassungsverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Arzneimittel, die bereits in einem anderen Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen sind</li> <li>– Verschreibungspflichtige bekannte Arzneimittel, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Zulassungsgesuchs seit mindestens 10 Jahren in einem Land der EU oder der EFTA zugelassen sind</li> <li>– Nicht verschreibungspflichtige bekannte Arzneimittel, sofern sie seit 30 Jahren medizinisch verwendet werden, wovon mindestens 15 Jahre in einem EU- oder EFTA-Land</li> <li>– Bekannte Arzneimittel, die seit mindestens 15 Jahren in einem Kanton zugelassen sind</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Art. 13 HMG</li> <li>– Art. 14 Abs. 1 Bst. a<sup>bis</sup> HMG, Art. 17b VAZV</li> <li>– Art. 14 Abs. 1 a<sup>ter</sup> HMG; Art. 17c VAZV</li> <li>– Art. 14 Abs. 1 a<sup>qua-</sup>ter HMG, Art. 17d VAZV</li> </ul>	Vgl. Abschnitte 3.3.3 und 3.4.2
Verzeichnis AMSK	Öffentliches Verzeichnis mit Arzneimitteln, die über den ODS in der Schweiz verfügen	Art. 7 Abs. 1 VAZV	Für Arzneimittelentwickler kann dieses Verzeichnis hilfreich sein, um Informationen über Konkurrenzunternehmen und ihre Wettbewerbsprodukte zu erhalten.

Legende: eigene Darstellung Interface.

### A 9 Lehren zum Vollzug der Massnahmen in der Schweiz

Nachfolgend finden sich zusätzliche Auswertungen zum Vollzug der Massnahmen in der Schweiz.

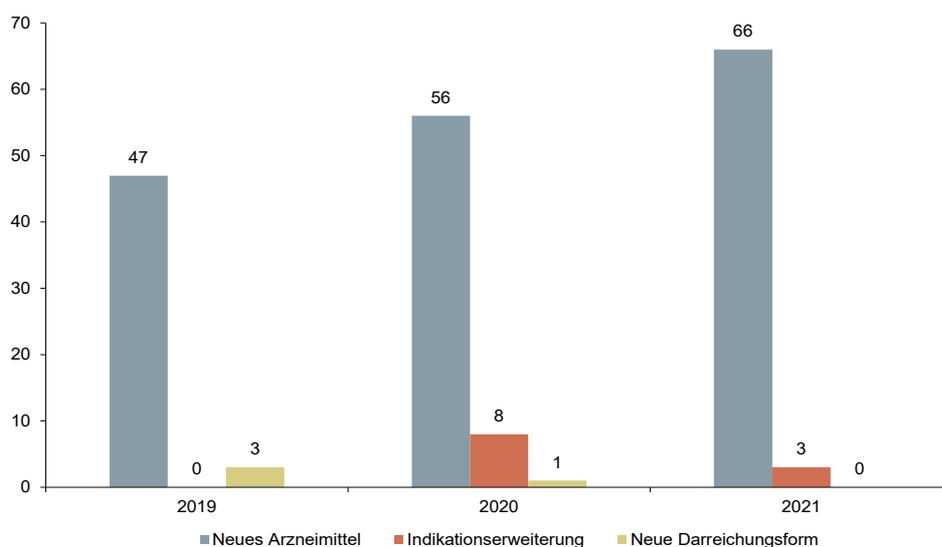
**DA 16: Anzahl Zulassungsgesuche mit PPK-Pflicht seit 2019 und Stand der Bearbeitung**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Daten von Swissmedic.

Legende: Es gibt eine zeitliche Verzögerung zwischen Eingang und Abschluss der Zulassungsgesuche.<sup>120</sup>

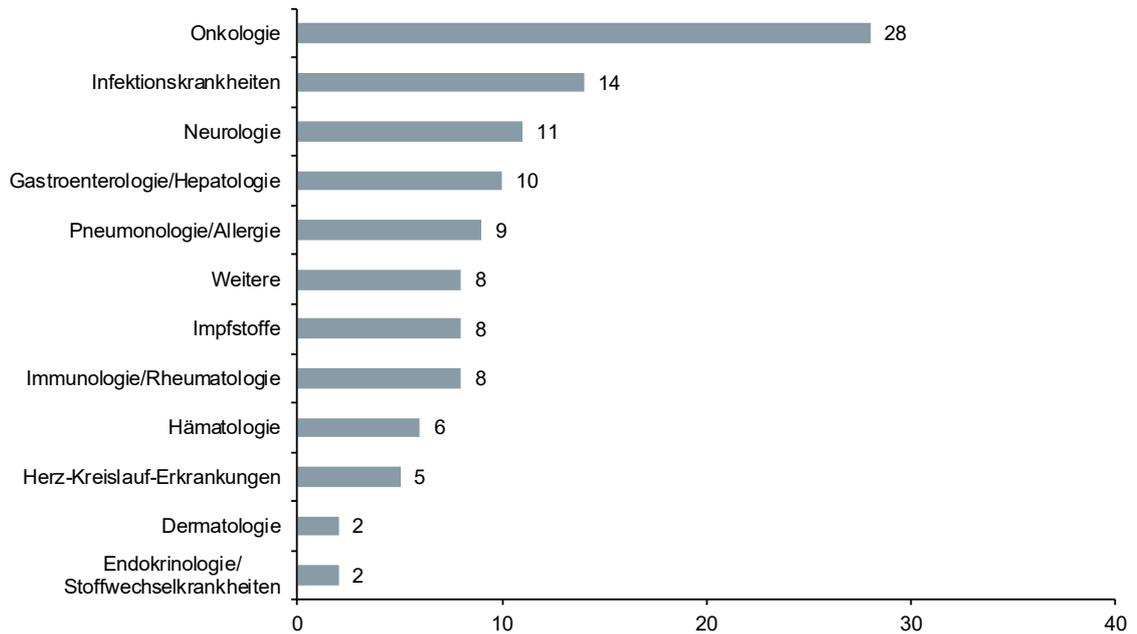
**DA 17: Art der Zulassungsgesuche seit 2019**



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Daten von Swissmedic.

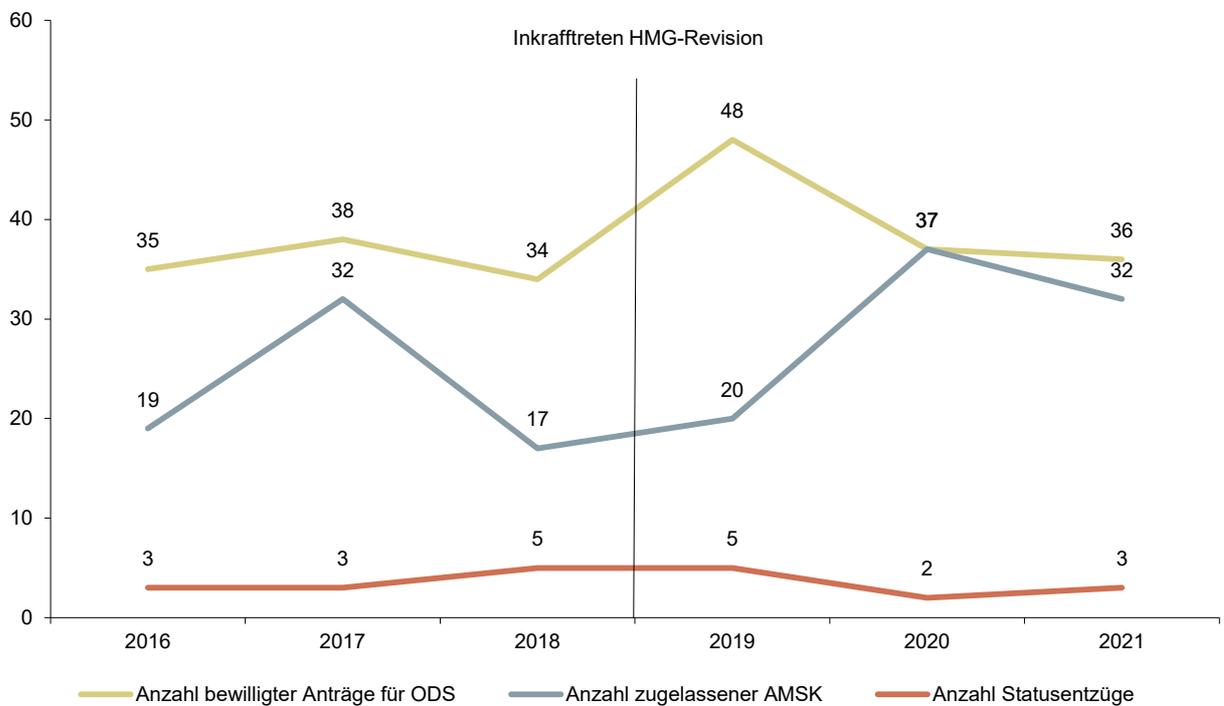
<sup>120</sup> Vgl. [https://cirsci.org/wp-content/uploads/dlm\\_uploads/2021/06/CIRS-RD-Briefing-81-6-agencies-v5.pdf](https://cirsci.org/wp-content/uploads/dlm_uploads/2021/06/CIRS-RD-Briefing-81-6-agencies-v5.pdf), letzter Zugriff am 31.3.2022.

DA 18: Anzahl pädiatrischer Prüfkonzepte (PPK, PIP, PSP) nach Fachgebiet seit 2019



Quelle: eigene Darstellung Interface basierend auf Daten von Swissmedic.

DA 19: Entwicklung der Anzahl bewilligter Anträge für den Orphan Drug Status (ODS), der Anzahl neu zugelassener Arzneimittel für seltene Krankheiten (AMSK) und der Anzahl Statusentzüge nach Inkrafttreten der HMG-Revision



Legende: eigene Darstellung Interface basierend auf Daten von Swissmedic.