

**Synthèse - Analyse de la situation concernant
les mesures liées aux autorisations de mise sur
le marché de médicaments administrés en pé-
diatrie : « plan d'investigation pédiatrique (PIP) »
et « médicaments importants contre des mala-
dies rares » auprès des enfants**

**Rapport sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique
(OFSP)**

Auteurs et Autrices :

Dr. des. Anina Hanimann (co-direction du projet)

Dr. Cornel Kaufmann (co-direction du projet)

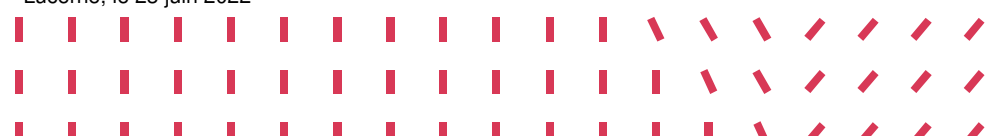
Anatolij Guggenbühl, MA (collaboration au projet)

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

Dr. med. Birgit Laubereau, MPH (expertise)

Dr. Stefan Rieder (assurance qualité)

Lucerne, le 23 juin 2022



I INTERFACE Politikstudien
Forschung Beratung AG

Seidenhofstrasse 12
CH-6003 Lucerne
Tél +41 (0)41 226 04 26

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

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

I Numéro de contrat
142004494 017-28/3

I Durée de l'analyse de la situation
De septembre 2021 à juillet 2022

I Période de collecte des données
Novembre 2021 à février 2022

I Direction de l'analyse de la situation à l'OFSP
Jenny Surbeck, Service Evaluation et Recherche (E+R)

I Méta-évaluation

L'OFSP a confié l'élaboration du présent rapport à un prestataire externe dans le but d'obtenir une réponse indépendante et scientifiquement fondée à des questions essentielles. Par conséquent, l'interprétation des résultats, les conclusions et les recommandations à l'attention de l'OFSP et d'autres acteurs peuvent diverger de l'avis et des positions de l'OFSP.

Le projet du rapport a fait l'objet d'une méta-évaluation par le Service Évaluation et recherche (E+R) de l'OFSP. Cette méta-évaluation (contrôle de la qualité scientifique et éthique d'une évaluation) s'appuie sur les standards de la Société suisse d'évaluation (standards SEVAL). Les résultats de la méta-évaluation ont été transmis à l'équipe d'évaluation et pris en compte dans le présent rapport.

I Commande

Office fédéral de la santé publique, Service Évaluation et recherche (E+R), 3003 Berne, www.bag.admin.ch/evaluationsberichte

I Traduction

Traduit de la langue originale (allemand) vers la langue cible (français) par Interface Politikstudien Forschung Beratung AG.

I Citations

Hanimann, Anina ; Kaufmann, Cornel ; Guggenbühl, Anatolij ; Laubereau, Birgit ; Tilen, Romy ; Rieder, Stefan (2022) : Analyse de la situation concernant les mesures liées aux autorisations de mise sur le marché de médicaments administrés en pédiatrie : « plan d'investigation pédiatrique (PIP) » et « médicaments importants contre des maladies rares » auprès des enfants, rapport final remis à l'Office fédéral de la santé publique, Interface Politikstudien Forschung Beratung, Université de Bâle, Lucerne/Bâle.

I Groupe de pilotage

D. Albrecht (direction de la section Droit des produits thérapeutiques, OFSP), S. Schwegler (section Droit des produits thérapeutiques, OFSP), A. Cianci (section Domaine juridique 2, OFSP), J. Indermitte (admissions de médicaments, OFSP), A. Cordoba (Institut fédéral de la propriété intellectuelle, IPI), S. Dalla Torre (Swissmedic)

I Référence du projet

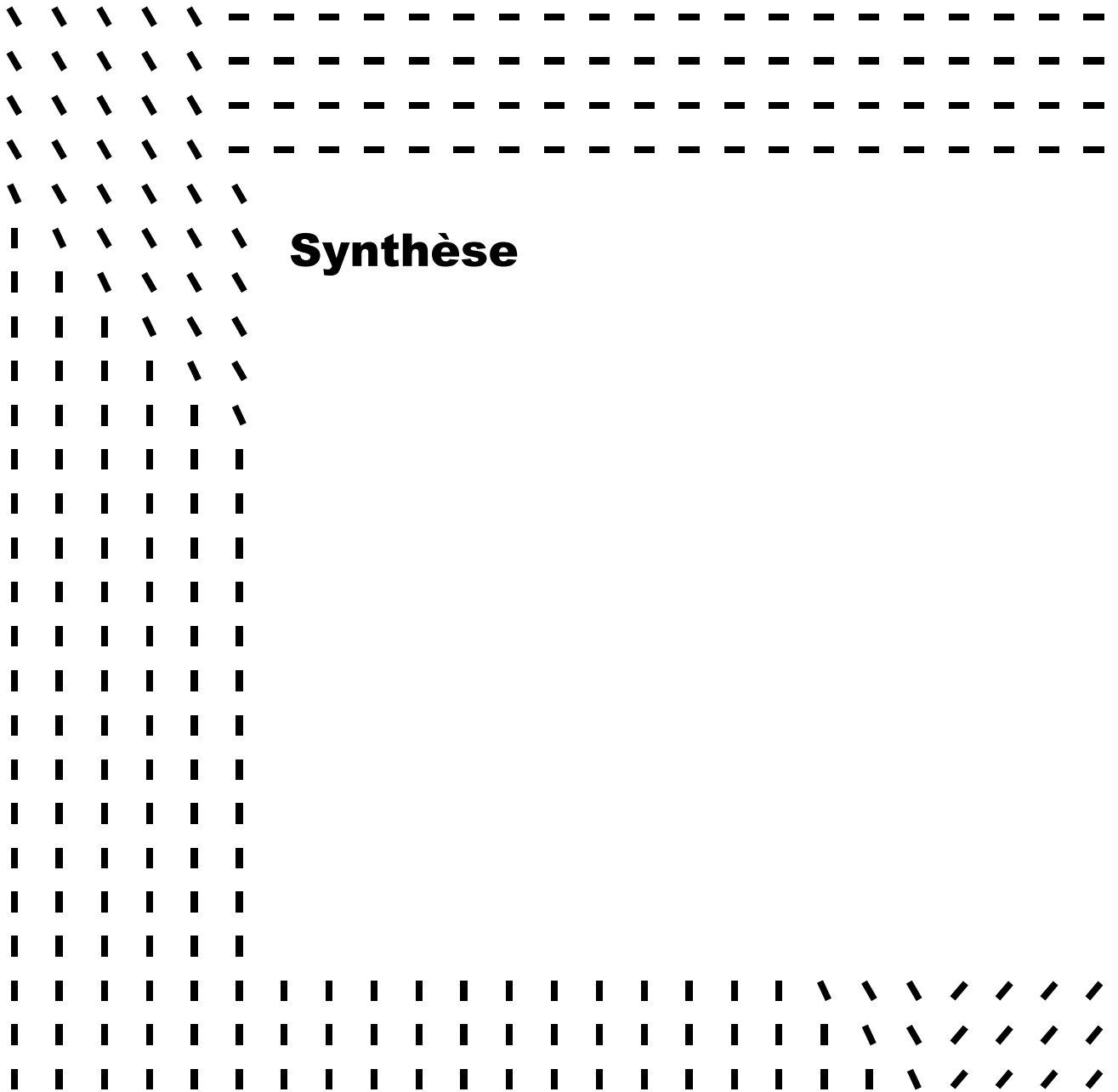
Numéro du projet : 21-069

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^h) au 1er janvier 2019^o :

- *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^h 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 Etats-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 tangentiels, autres mesures).