

Wegleitung
Pädiatrisches Prüfkonzept

Identifikationsnummer: ZL000_00_023
Version: 2.3
Gültig ab Datum: 23.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Wegleitung	1
1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen	3
1.1 Begriffsbestimmungen	3
1.1.1 Pädiatrisches Prüfkonzept (PPK).....	3
1.1.2 Zurückstellung (Deferral)	3
1.1.3 Freistellung (Waiver)	3
1.2 Abkürzungen	3
2 Einleitung	4
2.1 Rechtsgrundlagen	4
3 Zielsetzung	4
4 Geltungsbereich	4
5 Beschreibung	5
5.1 Grundsätzliche Anforderungen	5
5.1.1 Pflicht zur Einreichung eines PPK	5
5.1.2 Zurückstellung von Massnahmen	6
5.1.3 Formale Anforderungen.....	6
5.1.4 Anforderungen an die Fachinformation	6
5.1.5 Unterlagenschutz.....	6
5.1.6 Fristen	7
5.1.7 Gebühren	7
5.2 Prozess	7
5.2.1 Scientific Advice für Schweizer PPK.....	7
5.2.2 Inhalt und Beurteilung des PPK	7
5.2.2.1 Für die Schweiz neu erstelltes PPK.....	7
5.2.2.2 Von einer ausländischen Behörde genehmigtes PPK.....	8
5.2.3 Erfüllung der PPK Auflagen nach Zulassung sowie Ergänzung Fachinformation	8
5.2.4 Bestätigung der vollständigen Erfüllung der PPK Auflagen und Ergänzung der Fachinformation.....	9
6 Anhang	10

1 Begriffsbestimmungen, Abkürzungen

1.1 Begriffsbestimmungen

1.1.1 Pädiatrisches Prüfkonzept (PPK)

Ein PPK ist ein Arzneimittelentwicklungsplan, der die Zulassung eines Arzneimittels für Kinder und Jugendliche unterstützt. Es stellt sicher, dass die erforderlichen pädiatrischen Studiendaten nur dann erhoben werden, wenn dies zweckmässig ist und Kinder und Jugendliche keinen unnötigen Risiken ausgesetzt werden.

1.1.2 Zurückstellung (Deferral)

Zurückgestellte Studien zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels oder andere Massnahmen, die zu einem späteren Zeitpunkt eingeleitet oder abgeschlossen werden.

1.1.3 Freistellung (Waiver)

Eine Freistellung ist der ganze oder teilweise Erlass der Pflicht zur Durchführung von Studien zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Anwendung an Kindern.

1.2 Abkürzungen

Abs.	Absatz
AMZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (SR 812.212.22)
Art.	Artikel
Bst.	Buchstabe
CH-PPK	Ein für die Schweiz neu erstelltes pädiatrisches Prüfkonzept
EMA	European Medicines Agency
ESZ	Ergänzendes Schutzzertifikat
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GebV-Swissmedic	Verordnung vom 14. September 2018 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über seine Gebühren (SR 812.241.5)
HAM	Humanarzneimittel
HMG	Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über die Arzneimittel und Medizinprodukte (SR 812.21)
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGE	Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
PatG	Bundesgesetz vom 25. Juni 1954 über die Erfindungspatente (SR 232.14)
PSP	Pediatric Study Plan (FDA)
PIP	Paediatric Investigation Plan (EMA)
PPK	Pädiatrisches Prüfkonzept
VAM	Verordnung vom 21. September 2018 über die Arzneimittel (SR 812.212.21)
VAZV	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (SR 812.212.23)
Ziff.	Ziffer

2 Einleitung

Mit der Revision des HMG wurde das in der EU seit dem Inkrafttreten der sogenannten Kinderarzneimittelverordnung vorgesehene System von Verpflichtungen und Anreizen für die Pharmaindustrie zur Förderung der Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln in einer an die schweizerischen Verhältnisse adaptierten Form eingeführt.

Die Pflicht zur Entwicklung und Einreichung eines PPKs sowie die Durchführung von Studien für die pädiatrische Anwendung wird durch Swissmedic in Anlehnung an die Regelung der EU (vgl. Regulation (EC) No 1901/2006) umgesetzt.

Die Gesuchstellerin kann Swissmedic ein von einer ausländischen Arzneimittelbehörde mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle bereits genehmigtes PPK oder ein für die Schweizer Zulassung neu erstelltes PPK (CH-PPK) einreichen. Von einer ausländischen Arzneimittelbehörde mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle bereits genehmigte PPK werden von Swissmedic ohne eigene Begutachtung akzeptiert.

2.1 Rechtsgrundlagen

HMG

- Art. 11 Abs. 2 Bst. a Ziff. 6 Zulassungsgesuch
- Art. 54a Pädiatrisches Prüfkonzept

VAM

- Art. 5 Pädiatrisches Prüfkonzept
- Art. 9 Abs. 5 Zulassung
- Art. 84 Pädiatrisches Prüfkonzept

AMZV

- Art. 13 Abs. 2 Fachinformation

3 Zielsetzung

Diese Wegleitung beschreibt die Schweizer Anforderungen an die Gesuchsdokumentation, die Begutachtung des PPKs und die vollständige Erfüllung des PPK nach Zulassung.

Die Wegleitung dient Swissmedic in erster Linie als Hilfsmittel, um die gesetzlichen Bestimmungen einheitlich und rechtsgleich anzuwenden. Der Gesuchstellerin soll durch die Publikation transparent gemacht werden, welche Anforderungen zu erfüllen sind, damit entsprechende Gesuche von Swissmedic möglichst rasch und effizient bearbeitet werden können.

4 Geltungsbereich

Die Wegleitung gilt für Humanarzneimittel.

Patentrechtliche Aspekte wie beispielsweise das Vorgehen zur Beantragung eines pädiatrischen ergänzenden Schutzzertifikates (ESZ) bzw. die Verlängerung eines ESZ beim Eidgenössischen Institut für Geistiges Eigentum (IGE) liegen nicht im Verantwortungsbereich der Swissmedic und sind nicht Gegenstand dieser Wegleitung.

5 Beschreibung

5.1 Grundsätzliche Anforderungen

5.1.1 Pflicht zur Einreichung eines PPK

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel müssen pädiatrische Patienten (0 - 18 Jahre) berücksichtigt werden. Swissmedic muss im Rahmen des PPK ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm vorgelegt werden, das Daten generiert, mit welchen das betreffende Arzneimittel in der pädiatrischen Anwendung beurteilt werden kann. Die Einzelheiten zum Zeitplan sowie zu den Massnahmen, anhand derer die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden sollen, sind durch die Gesuchstellerin im PPK detailliert darzulegen und Swissmedic vorzulegen (Art. 54a HMG).

Die Pflicht zur Einreichung eines PPK gilt für Gesuche:

1. um Neuzulassung von Arzneimitteln, die mindestens einen neuen Wirkstoff enthalten, im ordentlichen Verfahren nach Art. 11 HMG, wenn das jeweilige Gesuch ab dem 1. Januar 2019 eingereicht wurde (Art. 5 Abs. 2 Bst. a VAM)
2. um Neuzulassung von wichtigen Arzneimitteln für seltene Krankheiten (Orphan Drugs), die mindestens einen neuen Wirkstoff enthalten, wenn das jeweilige Gesuch ab dem 1. Januar 2019 eingereicht wurde (Art. 5 Abs. 2 Bst. b VAM);
3. um Zulassung einer neuen Indikation, einer neuen Darreichungsform oder eines neuen Applikationsweges für Arzneimittel (Art. 5 Abs. 2 Bst. c VAM)
 - a) nach Ziffer 1 und 2;
 - b) für die mit einem früheren Neuzulassungs- oder Änderungsgesuch, welches nach dem 1. Januar 2019 eingereicht wurde, auf freiwilliger Basis ein PPK eingereicht wurde;
 - c) die vor dem 1. Januar 2019 zur Zulassung beantragt wurden und für die Swissmedic eine Bestätigung nach Art. 9 Abs. 5 VAM ausgestellt hat oder für die Swissmedic ein PPK zur Genehmigung vorgelegt wurde (Art. 84 VAM).

Für die Neuzulassung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen nach Art. 14 Abs. 1 Bst. a HMG, inkl. bekannter Wirkstoffe nach Art. 12 Abs. 5 VAZV, mit Gesuchseingang nach dem 1. Januar 2019 kann die Gesuchstellerin freiwillig ein PPK einreichen. Wird für eine solche Neuanschuldung freiwillig ein PPK vorgelegt, so besteht für nachfolgende Änderungsgesuche nach Art. 5 Abs. 2 Bst. c VAM ebenfalls die Pflicht zur Einreichung eines PPKs. Diese Regel zur fortlaufenden PPK-Pflicht gilt analog für Arzneimittel, deren Zulassung zwar vor dem 1. Januar 2019 beantragt wurde, für die jedoch mit einem Änderungsgesuch nach Art. 5 Abs. 2 Bst. c VAM Swissmedic freiwillig ein PPK vorgelegt wird. Auch in diesem Fall ist für alle nachfolgenden Änderungsgesuche nach Art. 5 Abs. 2 Bst. c VAM die Einreichung eines PPK zwingend (d.h. wird einmal ein PPK eingereicht, muss immer ein PPK eingereicht werden).

Freistellung von der Massnahmenpflicht:

Swissmedic kann auf Gesuch hin oder von Amtes wegen eine Freistellung von der Pflicht zur Erstellung eines PPKs oder Durchführung von Studien für einzelne pädiatrische Indikationen oder Entwicklungsstufen (Teilfreistellung) gewähren, namentlich wenn:

- Hinweise bestehen, dass das Arzneimittel in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe wahrscheinlich unwirksam ist oder dessen Einsatz aus Sicherheitsgründen bedenklich erscheint;
- die Krankheit, die mit dem Arzneimittel behandelt werden soll, lediglich bei Erwachsenen auftritt;

- das Arzneimittel im Vergleich zu bestehenden pädiatrischen Behandlungen voraussichtlich keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bietet.

Swissmedic akzeptiert „Class Waivers“ gemäss der von der EMA publizierte Liste. Es kann auf diese Liste referenziert werden.

5.1.2 Zurückstellung von Massnahmen

In bestimmten Fällen kann die Einleitung oder der Abschluss einiger oder aller Massnahmen des PPK zurückgestellt werden. Damit soll gewährleistet werden, dass die Studien nur dann durchgeführt werden, wenn sie sicher und ethisch vertretbar sind, und dass die (geplanten) Studien in pädiatrischen Patienten die Zulassung von Arzneimitteln für andere Bevölkerungsgruppen nicht verzögern.

Eine Zurückstellung muss von der Gesuchstellerin beantragt und entsprechend begründet werden. Gründe für eine Zurückstellung können namentlich die Sicherung der öffentlichen Gesundheit sowie wissenschaftliche oder technische Argumente sein.

5.1.3 Formale Anforderungen

Die formalen Anforderungen richten sich nach der *Wegleitung Formale Anforderungen HMV4* und dem zugehörigen Verzeichnis *Einzureichende Unterlagen HMV4*.

Es werden grundsätzlich zwei Fälle unterschieden:

1. Einreichung eines von einer ausländischen Behörde mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle initial und zuletzt genehmigten PPKs, inklusive Anträge auf Freistellung und/oder Zurückstellung. Siehe Kapitel „Von einer ausländischen Behörde genehmigtes PPK“ und Verzeichnis *Tabelle einzureichende Unterlagen HMV*.
2. Einreichung eines für Swissmedic neu erstellten PPK (CH-PPK), inklusive allfälliger Anträge auf Freistellung und Zurückstellung. Siehe Kapitel „Für die Schweiz neu erstelltes PPK“.

5.1.4 Anforderungen an die Fachinformation

Relevante Ergebnisse aus Studien/Untersuchungen, die in Übereinstimmung mit dem genehmigten PPK durchgeführt wurden, müssen fortlaufend in geeigneter Form in die Fachinformation aufgenommen werden. Dies gilt unabhängig davon, ob die betroffenen pädiatrischen Indikationen von Swissmedic zugelassen wurden oder nicht (Art. 28 VAM in Verbindung mit Art. 13 Abs. 2 AMZV).

Grundsätzliche Informationen zu den Anforderungen an die Arzneimittelinformation finden sich in der *Wegleitung Arzneimittelinformation für Humanarzneimittel HMV4*.

5.1.5 Unterlagenschutz

Es gelten für alle Gesuchstypen die Vorgaben gemäss Art. 11a und 11b HMG.

Für Arzneimittel, welche speziell und ausschliesslich für die pädiatrische Anwendung zugelassen werden, wird ein Unterlagenschutz nach Artikel 11b Absatz 3 HMG nur erteilt, wenn die eingereichten Studien/Untersuchungen mit dem genehmigten PPK nach Artikel 54a HMG übereinstimmen und sofern kein Unterlagenschutz für ein anderes vom Institut zugelassenes Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff für die gleiche spezielle pädiatrische Anwendung besteht.

Weitergehende Informationen zum Unterlagenschutz sind in der Wegleitung *Unterlagenschutz HMV4* beschrieben.

5.1.6 Fristen

Die Fristen richten sich nach der Wegleitung *Fristen Zulassungsgesuche HMV4*.

5.1.7 Gebühren

Es gelten die Gebühren gemäss GebV-Swissmedic.

5.2 Prozess

5.2.1 Scientific Advice für Schweizer PPK

Liegt kein genehmigtes PPK einer ausländischen Behörde mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle vor, muss für die Schweiz ein neues PPK (CH-PPK) inklusive allfälliger Freistellungen und Zurückstellungen erstellt werden. Der Gesuchstellerin wird empfohlen, kritische Punkte zum CH-PPK, insbesondere zu allfälligen Freistellungen und/oder Zurückstellungen von Massnahmen in der frühen Entwicklungsphase des Arzneimittels mit Swissmedic im Rahmen eines Scientific Advice Meetings zu klären. Das Verfahren richtet sich nach der *Wegleitung Firmenmeeting im Bereich ZL HMV4*.

5.2.2 Inhalt und Beurteilung des PPK

5.2.2.1 Für die Schweiz neu erstelltes PPK

Ein CH-PPK richtet sich grundsätzlich nach Vorgaben der EU (Regulation (EC) No 1901/2006). In Abweichung zum EU Prozess werden CH-PPK, inklusive allfälliger Anträge auf Freistellung oder Zurückstellung von Massnahmen, in der Regel im Rahmen des regulären Begutachtungsprozesses des Zulassungsgesuches beurteilt und mit der Zulassung bewilligt. Eine Vorabbeurteilung des CH-PPK kann auch vor dem Zulassungsgesuch im Rahmen eines erweiterten Scientific Advice erfolgen. Für die Erstellung eines CH-PPK soll die Vorlage der EMA „Template for scientific document (part B-F)“ verwendet werden. Die Angaben umfassen unter anderem folgenden Aspekte:

- Überblick über die Krankheit, ihre Diagnose und Behandlung. Es sollten jegliche Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen hervorgehoben werden.
- Überblick über die verfügbaren Daten des Arzneimittels, einschliesslich:
- Chemischer Informationen über die aktuelle Formulierung
- Nicht-klinische und klinische Studiendaten
- Vorgeschlagene Strategie, einschliesslich einiger oder aller:
- Pläne für eine pädiatrische Formulierung (falls erforderlich), einschliesslich Massnahmen zur Anpassung der Formulierung des Arzneimittels, um seine Anwendung bei Kindern zu fördern, wie etwa die Anwendung einer flüssigen Formulierung anstatt Tabletten
- Beschreibung der zusätzlichen nicht-klinischen Studien
- Eine Beschreibung der geplanten klinischen Studien oder Modellierung / Simulation zur Vorhersage der Wirksamkeit des Arzneimittels bei Kindern, einschliesslich:
- Einzelheiten über den zeitlichen Ablauf der Studien bei Kindern im Vergleich zum Entwicklungsplan bei Erwachsenen

- Eines Gesuchs um Zurückstellung der pädiatrischen Studien, falls diese nicht parallel zu denjenigen mit Erwachsenen durchgeführt werden können (siehe Kapitel „Zurückstellung von Massnahmen“).

Modellierung / Simulation soll das Studiendesign optimieren und die Anzahl der in die Studien involvierten Patienten auf ein Minimum beschränken. Nur ausnahmsweise kann ein Modell / eine Simulation die eigentliche klinische Studie ersetzen.

Für CH-PPK sind zusätzlich die entsprechenden ICH Guidelines betreffend Pädiatrie zu berücksichtigen.

5.2.2.2 Von einer ausländischen Behörde genehmigtes PPK

Die Gesuchstellerin kann einen genehmigten PIP der EMA, einen genehmigten PSP der FDA oder ein genehmigtes PPK im Sinne von Art. 5 Abs. 1 VAM einer anderen ausländischen Behörde mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle einreichen (inkl. genehmigter Freistellungen und/oder Zurückstellungen).

Die Entscheide der ausländischen Behörden werden von Swissmedic übernommen, vorausgesetzt, dass die Vergleichbarkeit der Arzneimittel gegeben ist (z.B. gleiche Indikationen, gleiche Dosierungsempfehlung oder gleiche Darreichungsform).

Die einzureichenden Unterlagen richten sich nach dem Verzeichnis *Tabelle einzureichende Unterlagen HMV4*. Fallweise können weitere Unterlagen nachgefordert werden.

Nachfolgende Änderungen der von ausländischen Behörden genehmigten PPK sollen Swissmedic nicht eingereicht werden. Von der ausländischen Behörde genehmigte Änderungen, inklusive zum Beispiel Anpassungen der Fristen zur Erfüllungen einzelner PPK Massnahmen, werden von Swissmedic unbesehen akzeptiert, ohne dass sie dazu von der Gesuchstellerin fortlaufend informiert wird.

5.2.3 Erfüllung der PPK Auflagen nach Zulassung sowie Ergänzung Fachinformation

Für CH-PPK ist die Gesuchstellerin verpflichtet, Swissmedic die Ergebnisse der als Auflagen verfüzten Massnahmen spätestens 60 Kalendertage nach Vorliegen der finalen Studienberichte Swissmedic einzureichen.

Für PPKs ausländischer Behörden mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle werden die Massnahmen gemäss dem ausländischen PPK kumulativ in einer einzigen Auflage verfügt. Wenn alle Massnahmen gemäss PPK abgeschlossen sind, sind Swissmedic die entsprechenden Unterlagen zur Auflagenerfüllung einzureichen.

Die Gesuchstellerin ist verpflichtet, die Arzneimittelinformation basierend auf den Studienergebnissen gemäss PPK fortlaufend zu aktualisieren (Art. 28 VAM in Verbindung mit Art. 13 AMZV). Dazu sind fortlaufend Gesuche um Änderung der Arzneimittelinformation einzureichen. Es sind sowohl positive als auch negative Studienergebnisse in die Arzneimittelinformation aufzunehmen.

Beispiel für positives Ergebnis einer PPK-Studie

Die Zulassungsinhaberin reicht aufgrund der neu gewonnenen Erkenntnisse ein Gesuch um Indikationserweiterung für eine entsprechende pädiatrische Altersgruppe ein.

Beispiel für negatives Ergebnis einer PPK-Studie

Die Zulassungsinhaberin reicht einen klinischen Studienbericht ein. In der Studie wurde mangelnde Wirksamkeit oder eine schwerwiegende Nebenwirkung beobachtet

Der klinische Studienbericht wird begutachtet und die Ergebnisse müssen in der Fach- und Patienteninformation abgebildet werden.

Wurde im Rahmen der Erfüllung der PPK-Massnahmen eine kindergerechte Darreichungsform entwickelt, so muss das entsprechende Änderungsgesuch Swissmedic ebenfalls zeitnah vorgelegt werden.

5.2.4 Bestätigung der vollständigen Erfüllung der PPK Auflagen und Ergänzung der Fachinformation

Sind alle im PPK aufgeführten Auflagen erfüllt und die gewonnenen Erkenntnisse zur pädiatrischen Anwendung in die Fachinformation vollständig und in geeigneter Form aufgenommen, bestätigt Swissmedic dies auf Gesuch hin im Rahmen einer Ergänzung der Zulassung (Art. 9 Abs. 5 VAM). Mit dieser Verfügung von Swissmedic kann beim IGE eine 6-monatige Verlängerung eines bestehenden ergänzenden Schutzzertifikates (ESZ) oder ein neues pädiatrisches ESZ beantragt werden, sofern die Voraussetzungen inklusive Anforderungen an die Fristen gemäss Patentgesetz (PatG) erfüllt sind (siehe insbesondere Art. 140n und 140o PatG).

Die Zulassungsinhaberin erhält die Bestätigung von Swissmedic, indem sie mit Erfüllung der letzten PPK Auflage ein entsprechendes Gesuch zur Auflagenerfüllung einreicht (siehe Formular *Pädiatrisches Prüfkonzert HMV4*, Teil C), welche unter anderem folgende Angaben enthält:

- Alle im PPK aufgeführten Massnahmen
- Ergebnisse der Studien in Kurzform
- Behördliche Verfügung (Datum und Gesuchs-ID) zur Erfüllung der Massnahmen
- Sofern zutreffend, stichwortartige Aufführung der Anpassungen in Fach- und Patienteninformation, inkl. Nennung von negativen Studienergebnissen

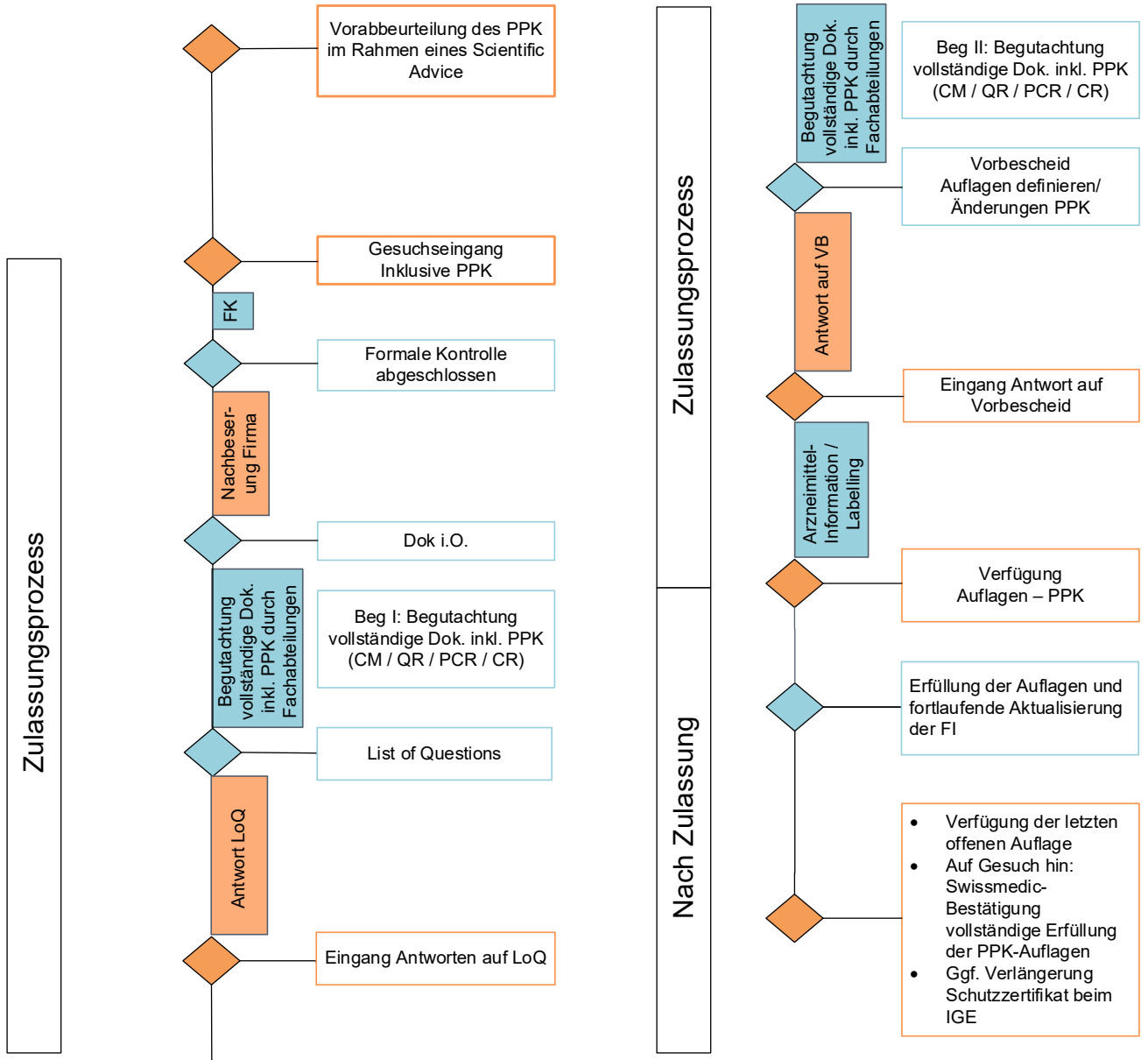
Die tabellarische Übersicht wird nach Prüfung durch Swissmedic in den Anhang der Verfügung aufgenommen, mit welcher Swissmedic bestätigt, dass das PPK vollständig erfüllt ist und die neu gewonnenen Erkenntnisse zur pädiatrischen Anwendung in angemessener Form in die Arzneimittelinformation aufgenommen wurden.

Die Zulassungsinhaberin eines bereits vor Inkrafttreten des revidierten Heilmittelrechts zugelassenen HAM kann bei Swissmedic ein Gesuch nach Art. 9 Abs. 5 VAM stellen, sofern

- für dieses Präparat alle Voraussetzungen nach Art. 5 VAM erfüllt sind,
- eine ausreichende Vergleichbarkeit des Arzneimittels mit demjenigen Arzneimittel gegeben ist, für das der ausländische PPK vorgelegt wurde, und

die Ergebnisse aus den pädiatrischen Studien gemäss PPK in geeigneter Form in die Schweizer Arzneimittelinformation aufgenommen wurden.

6 Anhang



Legende:

- Meilenstein / Aktivität von Gesuchstellerin
- Meilenstein / Aktivität von Swissmedic

Änderungshistorie

Version	Beschreibung	sig
2.3	Neues Layout, keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
2.2	Kapitel 5.1: Präzisierung zur PPK-Pflicht (inhaltlich keine neuen Anforderungen)	bic/dts
2.1	Formale Anpassungen der Kopf- und Fusszeile Keine inhaltlichen Anpassungen zur Vorversion.	dei
2.0	Präzisierungen in den Kapiteln 5.4, 6.2.2 und 6.3	dts
1.1	Korrekturen im Kapitel 2	dts
1.0	Umsetzung H MV4	dts