

**Guide complémentaire
Plan d'investigation pédiatrique**

Numéro d'identification: ZL000_00_023

Version: 2.3

Date de validité: 23.05.2023

Sommaire

Guide complémentaire	1
1 Terminologie, définitions, abréviations	3
1.1 Terminologie et définitions	3
1.1.1 Plan d'investigation pédiatrique (PIP)	3
1.1.2 Report (<i>deferral</i>)	3
1.1.3 Dérogation (<i>waiver</i>)	3
1.2 Abréviations	3
2 Introduction	4
2.1 Bases légales	4
3 Objet	4
4 Champ d'application	5
5 Description	5
5.1 Exigences de base	5
5.1.1 Obligation de présenter un PIP	5
5.1.2 Report de mesures	6
5.1.3 Exigences formelles	6
5.1.4 Exigences en matière d'information destinée aux professionnels	7
5.1.5 Exclusivité des données	7
5.1.6 Délais	7
5.1.7 Émoluments	7
5.2 Processus	7
5.2.1 Scientific Advice (conseil scientifique) pour PIP suisse	7
5.2.2 Contenu et évaluation initiale du PIP	8
5.2.2.1 Nouveau PIP élaboré pour la Suisse	8
5.2.2.2 PIP approuvé par une autorité étrangère	8
5.2.3 Respect des obligations du PIP après l'autorisation ainsi que mise à jour de l'information destinée aux professionnels	9
5.2.4 Confirmation du respect intégral des obligations du PIP et mise à jour de l'information destinée aux professionnels	10
6 Annexe	11

1 Terminologie, définitions, abréviations

1.1 Terminologie et définitions

1.1.1 Plan d'investigation pédiatrique (PIP)

Un PIP est un plan de développement de médicament accompagnant l'autorisation d'un médicament destiné à l'enfant et à l'adolescent. Il garantit que les données d'études pédiatriques requises ne sont recueillies que lorsque cela est pertinent, et que les enfants et les adolescents ne sont pas exposés à des risques inutiles.

1.1.2 Report (*deferral*)

Études relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité d'un médicament ou autres mesures commencées ou achevées à une date ultérieure.

1.1.3 Dérogation (*waiver*)

Une dérogation est la dispense totale ou partielle de l'obligation de réaliser des études relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité d'un médicament destiné à un usage pédiatrique.

1.2 Abréviations

Al.	Alinéa
Art.	Article
CCP	Certificat complémentaire de protection
Ch.	Chiffre
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA	Food and Drug Administration américaine
HAM	Médicament à usage humain
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain)
IPI	Institut fédéral de la propriété intellectuelle
LBI	Loi fédérale du 25 juin 1954 sur les brevets d'invention (RS 232.14)
Let.	Lettre
LPT _h	Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (RS 812.21)
OASMéd	Ordonnance du 22 juin 2006 de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments fondée sur une déclaration (RS 812.212.23)
OE-Swissmedic	Ordonnance du 14 septembre de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (RS 812.241.5)
OEMéd	Ordonnance du 9 novembre 2001 de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (RS 812.212.22)
OMéd	Ordonnance du 21 septembre 2018 sur les médicaments (RS 812.212.21)
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PIP-CH	Un nouveau plan d'investigation pédiatrique élaboré pour la Suisse
PSP	Pediatric Study Plan (FDA)

2 Introduction

La révision de la LPT^h introduit une version adaptée au contexte suisse du système d'obligations et d'incitations prévu dans l'UE depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique¹ et destiné à l'industrie pharmaceutique afin de favoriser le développement de médicaments pédiatriques.

L'obligation d'élaborer et de présenter un plan d'investigation pédiatrique ainsi que de réaliser des études pour l'usage pédiatrique est mise en œuvre par Swissmedic sur le modèle de la réglementation de l'UE (voir règlement (CE) n° 1901/2006).

Le requérant peut présenter à Swissmedic un PIP déjà approuvé par une autorité de contrôle des médicaments étrangère ayant institué un contrôle des médicaments équivalent ou élaborer son propre PIP pour l'autorisation suisse (PIP-CH). Swissmedic accepte, sans les examiner, les PIP déjà approuvés par une autorité de contrôle des médicaments étrangère ayant institué un contrôle des médicaments équivalent.

du présent guide complémentaire.

2.1 Bases légales

LPT^h

- Art. 11, al. 2, let. a, ch. 6 Demande d'autorisation de mise sur le marché
- Art. 54a Plan d'investigation pédiatrique

OMéd

- Art. 5 Plan d'investigation pédiatrique
- Art. 9, al. 5 Autorisation
- Art. 84 Plan d'investigation pédiatrique

OEMéd

- Art. 13, al. 2 Information destinée aux professionnels

3 Objet

Le présent guide complémentaire décrit les exigences suisses concernant la documentation de la demande, l'examen du PIP dans le cadre d'une demande d'autorisation et le respect intégral des obligations du PIP après l'autorisation.

Pour Swissmedic, ce document servira avant tout d'outil pour appliquer les dispositions légales de manière uniforme et selon le principe d'égalité de traitement. Pour le requérant, cette publication vise à présenter de manière transparente les exigences à satisfaire pour que sa demande soit traitée le plus rapidement et efficacement possible par Swissmedic.

¹ Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE, ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, JO L 378 du 27.12.2006, p. 1

4 Champ d'application

Le présent guide complémentaire s'applique aux médicaments à usage humain.

Les aspects relevant du droit des brevets tels que la marche à suivre pour demander un certificat complémentaire de protection (CCP) pédiatrique ou la prolongation d'un CCP auprès de l'Institut fédéral de la propriété intellectuelle (IPI) ne sont pas du ressort de Swissmedic et ne sont pas l'objet du présent guide complémentaire.

5 Description

5.1 Exigences de base

5.1.1 Obligation de présenter un PIP

Lors du développement de nouveaux médicaments, les patients pédiatriques (âgés de 0 à 18 ans) doivent être pris en compte. Dans le cadre du PIP, un programme de recherche et développement qui génère des données permettant d'évaluer le médicament destiné à l'usage pédiatrique doit être présenté à Swissmedic. Les détails relatifs au calendrier ainsi qu'aux mesures qui seront prises pour prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients pédiatriques doivent être exposés dans le PIP et présentés à Swissmedic (art. 54a LPTh).

L'obligation de soumettre un PIP s'applique aux demandes :

1. de nouvelle autorisation de médicaments contenant au moins un nouveau principe actif, selon la procédure ordinaire en vertu de l'art. 11 LPTh, lorsque la demande correspondante a été soumise après le 1^{er} janvier 2019 (art. 5, al. 2, let. a OMéd) ;
2. de nouvelle autorisation de médicaments importants contre des maladies rares (médicaments orphelins) contenant au moins un nouveau principe actif, lorsque la demande correspondante a été soumise après le 1^{er} janvier 2019 (art. 5, al. 2, let. b OMéd) ;
3. d'autorisation d'une nouvelle indication, d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un nouveau mode d'administration pour un médicament (art. 5, al. 2, let. c, OMéd) ;
 - a) visé aux points 1 et 2
 - b) pour lequel un PIP a été soumis sur une base volontaire assorti d'une demande de nouvelle autorisation ou d'une demande de modification après le 1^{er} janvier 2019.
 - c) soumis à approbation avant le 1^{er} janvier 2019 et pour lequel Swissmedic a émis une confirmation conformément à l'art. 9 al. 5 OMéd ou pour lequel un PIP a été présenté à Swissmedic pour approbation (art. 84 OMéd).

Le requérant peut soumettre un PIP sur une base volontaire pour une nouvelle autorisation de médicaments aux principes actifs connus en vertu de l'art. 14, al. 1, let. a LPTh, y compris des principes actifs connus en vertu de l'art. 12, al. 5 OASMéd, dont la demande a été reçue après le 1^{er} janvier 2019. Si, pour une nouvelle autorisation de ce type, un PIP est fourni sur une base volontaire, il sera également obligatoire de présenter un PIP pour les demandes de modifications subséquentes en vertu de l'art. 5, al. 2, let. c OMéd. Cette règle relative à l'obligation continue de présentation d'un PIP s'applique par analogie aux médicaments dont la demande d'autorisation a été soumise avant le 1^{er} janvier 2019 mais pour lesquels un PIP a été présenté à Swissmedic sur une base volontaire assorti d'une demande de modification en vertu de l'art. 5, al. 2, let. c OMéd. Dans ce cas également, il est obligatoire de présenter un PIP pour toutes les demandes de modifications subséquentes en vertu de l'art. 5, al. 2, let. c OMéd (autrement dit : si un PIP est présenté une première fois, il devra toujours l'être par la suite).

Dérogation à l'obligation de prendre des mesures

Sur demande ou d'office, Swissmedic peut accorder une dérogation à l'obligation d'élaborer un plan d'investigation pédiatrique ou de réaliser des études pour certaines indications pédiatriques ou étapes du développement (dérogation partielle), notamment :

- s'il y a lieu de penser que le médicament est vraisemblablement inefficace dans la population pédiatrique ou que son utilisation est sujette à caution pour des raisons de sécurité ;
- si le médicament est destiné à traiter une maladie qui survient uniquement chez l'adulte ;
- si le médicament ne présente vraisemblablement pas de bénéfices thérapeutiques significatifs par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.

Swissmedic accepte les « *class waivers* » (dérogations par classe) conformément à la liste publiée par l'EMA. Il est possible de faire référence à cette liste.

5.1.2 Report de mesures

Dans certains cas, le commencement ou l'achèvement de certaines ou de l'ensemble des mesures du plan d'investigation pédiatrique peut être reporté (*deferral*). Cette règle vise à garantir que les études ne sont réalisées que lorsqu'elles sont sûres et défendables d'un point de vue éthique, et que les études (prévues) chez les patients pédiatriques ne retardent pas l'autorisation de mise sur le marché de médicaments pour d'autres groupes de population.

Un report doit être demandé et dûment justifié par le requérant. Une telle demande peut être motivée par des raisons scientifiques et techniques ou par des raisons liées à la santé publique.

5.1.3 Exigences formelles

Les exigences formelles reposent sur le Guide complémentaire *Exigences formelles H MV4* et la *Liste des documents à soumettre H MV4* associée.

On distingue en principe deux cas de figure :

- 1^{er} Présentation du PIP initial et du dernier PIP approuvé par une autorité étrangère ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, y compris les demandes de dérogation et/ou de report. Voir le chapitre « PIP approuvé par une autorité étrangère » et le tableau Liste des documents à soumettre H MV4
- 2^e Présentation d'un nouveau PIP élaboré pour Swissmedic (PIP-CH), y compris les éventuelles demandes de dérogation et de report. Voir chapitre « Nouveau PIP élaboré pour la Suisse ».

5.1.4 Exigences en matière d'information destinée aux professionnels

Les résultats pertinents des études/examens réalisés en conformité avec le PIP approuvé doivent en permanence être intégrés sous une forme adaptée dans l'information destinée aux professionnels. Et ce, que les indications pédiatriques concernées aient été autorisées ou non par Swissmedic (art. 28 OMéd en relation avec l'art. 13, al. 2 OEMéd).

Des informations de base sur les exigences en matière d'information sur le médicament sont disponibles dans le Guide complémentaire *Information sur les médicaments à usage humain HMV4*.

5.1.5 Exclusivité des données

Les prescriptions fixées par les art. 11a et 11b LPT^h s'appliquent à tous les types de demandes. En vertu de l'art. 11b, al. 3 LPT^h, une exclusivité des données n'est octroyée aux médicaments spécifiquement et exclusivement autorisés pour un usage pédiatrique que si les études/examens présentés sont en conformité avec le plan d'investigation pédiatrique approuvé au sens de l'art. 54a LPT^h et si aucun autre médicament autorisé par Swissmedic, contenant le même principe actif et destiné au même usage pédiatrique spécifique, ne bénéficie de l'exclusivité des données. De plus amples informations sur l'exclusivité des données sont disponibles dans le Guide complémentaire *Exclusivité des données HMV4*.

5.1.6 Délais

Les délais sont fixés par le Guide complémentaire *Délais applicables aux demandes d'autorisation HMV4*.

5.1.7 Émoluments

Les émoluments selon l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur ses émoluments (OE-Swissmedic) s'appliquent.

5.2 Processus

5.2.1 Scientific Advice (conseil scientifique) pour PIP suisse

En l'absence de PIP approuvé par une autorité étrangère ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, il convient d'élaborer son propre plan d'investigation pédiatrique pour la Suisse (PIP-CH), y compris les éventuelles demandes de dérogation et de report. Il est recommandé au requérant de clarifier avec Swissmedic les points critiques concernant le PIP suisse, et notamment les éventuels reports et/ou dérogations, dès le début de la phase de développement du médicament, dans le cadre d'un Scientific Advice Meeting. La procédure est fixée par le Guide complémentaire *Meetings entre requérants et collab. du secteur Mise sur le marché HMV4*.

5.2.2 Contenu et évaluation initiale du PIP

5.2.2.1 Nouveau PIP élaboré pour la Suisse

Un PIP-CH repose fondamentalement sur les prescriptions de l'UE (règlement (CE) n° 1901/2006). À la différence du processus de l'UE, les PIP-CH, y compris les éventuelles demandes de dérogation ou de report de mesures, sont généralement évalués dans le cadre du processus d'examen ordinaire de la demande d'autorisation. Une évaluation préalable du PIP-CH peut également avoir lieu avant la demande d'autorisation dans le cadre d'un Scientific Advice étendu².

Pour l'élaboration d'un PIP suisse, le modèle de l'EMA « *Template for scientific document (part B-F)* » doit être utilisé. Les données à fournir comprennent notamment les aspects suivants :

- Vue d'ensemble de la maladie, de son diagnostic et de son traitement. Toute différence entre les enfants et les adultes doit être mise en évidence.
- Vue d'ensemble des données disponibles concernant le médicament, y compris :
 - informations chimiques sur la formulation actuelle ;
 - données d'études non cliniques et cliniques.
- Stratégie proposée, y compris certains ou l'ensemble des éléments suivants :
 - plans pour une formulation pédiatrique (si nécessaire), y compris les mesures d'adaptation de la formulation du médicament pour rendre son utilisation chez l'enfant plus acceptable, par exemple l'utilisation d'une formulation liquide au lieu de comprimés ;
 - description des études non cliniques supplémentaires.
- Une description des études cliniques prévues ou de la modélisation/simulation concernant la prédiction de l'efficacité du médicament chez l'enfant, y compris :
 - les détails relatifs au déroulement temporel des études réalisées chez l'enfant par rapport au plan de développement chez l'adulte.
 - Si les études pédiatriques ne peuvent pas être menées parallèlement aux études à réaliser chez l'adulte, un report de ces études doit être demandé (voir chapitre « Report de mesures »).

La modélisation/simulation doit optimiser le schéma des études et limiter à un strict minimum le nombre de patients inclus dans les études. Un modèle ne peut remplacer l'étude clinique proprement dite qu'à titre exceptionnel.

Pour le PIP-CH, les directives correspondantes de l'ICH concernant la pédiatrie doivent en outre être prises en compte.

5.2.2.2 PIP approuvé par une autorité étrangère

Le requérant peut présenter un PIP approuvé par l'EMA ou un PSP approuvé par la FDA (y compris les dérogations et/ou reports approuvés). En présence d'un PIP approuvé par une autre autorité étrangère ayant institué un contrôle des médicaments équivalent que l'EMA ou la FDA, il convient de clarifier avec Swissmedic s'il juge le PIP étranger équivalent avant le dépôt de la demande.

Le EMA PIP / FDA PSP doit être présenté dans sa dernière version approuvée. Les décisions des autorités étrangères sont reprises par Swissmedic, à condition que les médicaments soient

² Scientific Advice Meeting dans le cadre d'une demande formelle d'approbation d'un PIP avant le dépôt de la demande d'autorisation (Art. 5 al. 6 OMéd)

comparables (p. ex. mêmes indications, même recommandation posologique ou même forme pharmaceutique).

Les documents à fournir figurent dans le tableau Liste des documents à soumettre HMV4. Le cas échéant, des documents complémentaires pourront être réclamés par la suite.

Il est inutile de présenter à Swissmedic les modifications approuvées apportées par la suite à des PIP approuvés par des autorités étrangères. Swissmedic accepte d'office les modifications approuvées par l'autorité étrangère, y compris les modifications des délais pour satisfaire aux différentes mesures du PIP par exemple, sans être informé en permanence par le requérant à ce sujet.

5.2.3 Respect des obligations du PIP après l'autorisation ainsi que mise à jour de l'information destinée aux professionnels

Pour le PIP-CH, le requérant est tenu de présenter à Swissmedic les résultats des mesures ordonnées à titre d'obligations (charges) au plus tard 60 jours civils après la présentation des rapports d'étude finaux.

Pour les PIP d'autorités étrangères ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, les mesures sont fixées de manière cumulative dans une seule obligation conformément au PIP étranger. Lorsque toutes les mesures sont achevées conformément au PIP, les documents correspondants concernant le respect des obligations doivent être présentés à Swissmedic.

Le requérant est tenu d'actualiser l'information sur le médicament en permanence, sur la base des résultats des études réalisées en conformité avec le PIP (art. 28 OMéd en relation avec l'art. 13 OEMéd). À cet effet, des demandes de modification de l'information sur le médicament doivent en permanence être déposées. Aussi bien les résultats d'études positifs que les résultats d'études négatifs doivent être intégrés dans l'information sur le médicament.

Exemple de résultat positif d'une étude liée à un PIP

Conformément aux nouvelles connaissances acquises, le titulaire d'une autorisation dépose une demande d'extension d'indication pour un groupe d'âge pédiatrique correspondant.

Exemple de résultat négatif d'une étude liée à un PIP

Le titulaire d'une autorisation présente un rapport d'étude clinique conformément à une obligation du PIP. Dans l'étude, une efficacité insuffisante ou un effet secondaire grave a été observé.

Le rapport d'étude clinique est examiné et le statut de la mesure est enregistré comme achevé. Les résultats doivent être présentés dans l'information destinée aux professionnels et l'information destinée aux patients.

Si une forme pharmaceutique adaptée à l'enfant a été développée afin de satisfaire aux mesures d'un PIP étranger, la demande de modification correspondante doit également être présentée rapidement à Swissmedic.

5.2.4 Confirmation du respect intégral des obligations du PIP et mise à jour de l'information destinée aux professionnels

Si toutes les obligations figurant dans le PIP sont respectées et si les connaissances acquises concernant l'usage pédiatrique sont intégrées intégralement et sous une forme adaptée dans l'information destinée aux professionnels, Swissmedic délivre une confirmation correspondante sur demande (art. 9, al. 5 OMéd). Avec cette décision de Swissmedic, il est possible de demander une prolongation de six mois d'un certificat complémentaire de protection (CCP) existant ou un nouveau CCP pédiatrique auprès de l'IPI, si les conditions sont remplies, y compris les exigences relatives aux délais conformément à la loi sur les brevets (LBI) (voir notamment les art. 140n et 140o LBI).

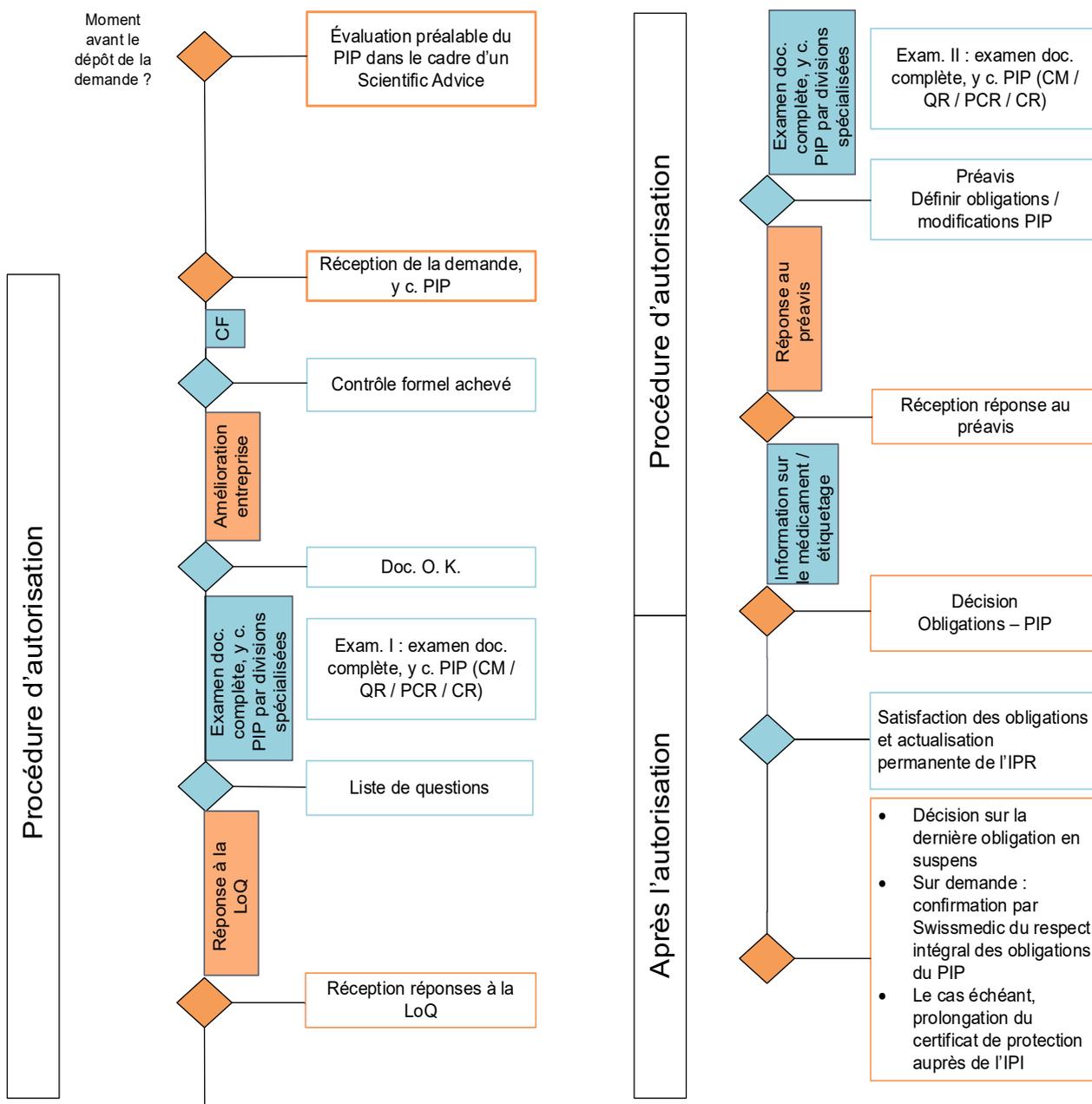
Pour recevoir la confirmation de Swissmedic, le titulaire de l'autorisation soumet, une fois la dernière obligation du PIP satisfaite, un tableau récapitulatif sur le respect des obligations (voir formulaire *Plan d'investigation pédiatrique HMV4*, partie C), qui contient notamment les données suivantes :

- toutes les mesures figurant dans le PIP ;
- les résultats des études sous forme abrégée ;
- la décision de Swissmedic (date et numéro de la demande) concernant le respect des mesures ;
- le cas échéant, une énumération, à l'aide de mots clés, des adaptations de l'information destinée aux professionnels et de l'information destinée aux patients, y compris la mention des résultats d'études négatifs.

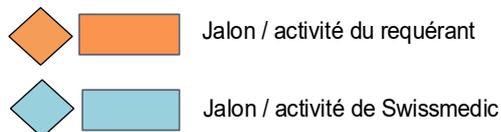
Après avoir été examiné par Swissmedic, le tableau récapitulatif est intégré dans l'annexe de la décision avec laquelle Swissmedic confirme que les obligations du PIP sont intégralement respectées et que les nouvelles connaissances acquises concernant l'usage pédiatrique ont été intégrées sous une forme adaptée dans l'information sur le médicament.

En présence d'un PIP dont les obligations ont été jugées intégralement respectées par une autorité étrangère ayant institué un contrôle des médicaments équivalent, pour un médicament dont l'autorisation a été demandée avant le 1^{er} janvier 2019 auprès de Swissmedic, une demande de confirmation du respect intégral des obligations du PIP peut également être déposée auprès de Swissmedic. Swissmedic vérifie si la comparabilité des médicaments est suffisante et si les résultats des études pédiatriques réalisées conformément au PIP ont été intégrés sous une forme adaptée dans l'information suisse sur le médicament.

6 Annexe



Légende :



Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
2.3	Nouvelle présentation, aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
2.2	Chapitre 5.1 : précisions concernant l'obligation de présenter un PIP (aucune nouvelle exigence au niveau des contenus)	bic/dts
2.1	Ajustements formels de l'en-tête et du pied de page Aucun changement au contenu de la version précédente.	dei
2.0	Précisions aux chapitres 5.4, 6.2.2 et 6.3	dts
1.0	Mise en œuvre OPTh4	dts