

Consultation in relation to the Paediatric Report

Ref. PCPM/16 – Paediatric Report

1. PART I - GENERAL INFORMATION ABOUT RESPONDENTS

Your name or name of the organisation/company: _____ Laura Diaco _____

Transparency Register ID number (for organisations): _____ Not Applicable _____

Country: _____ Italy _____

E-mail address: _____ diaco.laura@gmail.com _____

Received contributions may be published on the Commission's website, with the identity of the contributor. Please state your preference:

- My contribution may be published under the name indicated; I declare that none of it is subject to copyright restrictions that prevent publication**
- My contribution may be published but should be kept anonymous; I declare that none of it is subject to copyright restrictions that prevent publication
- I do not agree that my contribution will be published at all

Please indicate whether you are replying as:

- A citizen**
- A business
- A non-governmental organisation (NGO)
- An industry association
- A patient group
- A healthcare professional organisation
- Academia or a research or educational institute
- A public authority
- Other (please specify) Mother of a boy in remission from acute lymphoblastic leukemia**

If you are a business, please indicate the size of your business

- Self-employed
- Micro-enterprise (under 10 employees)
- Small enterprise (under 50 employees)
- Medium-sized enterprise (under 250 employees)
- Large company (250 employees or more)

Please indicate the level at which your organisation is active:

- Local
- National
- Across several countries
- EU
- Global

2. PART II – CONSULTATION ITEMS

(You may choose not to reply to every consultation items)

2.1. More medicines for children

Consultation item No 1: Do you agree that specific legislation supporting the development of paediatric medicines is necessary to guarantee evidence-based paediatric medicines?

Il Regolamento sui Farmaci Pediatrici (PMR) è stato introdotto per stimolare la ricerca e lo sviluppo di terapie destinate alla popolazione pediatrica, a fronte dell'esteso utilizzo di farmaci non specificamente studiati ed autorizzati per i bambini. Ciò ha rappresentato un'importante iniziativa, ma per quanto riguarda le patologie oncologiche i benefici si sono dimostrati assai limitati.

Le società farmaceutiche hanno dimostrato scarso interesse nei tumori pediatrici, trattandosi di malattie rare e quindi con scarsa attrattiva commerciale.

La Società Europea di Oncologia Pediatrica (SIOPE) afferma che solo pochissime nuove medicine per i bambini con il cancro sono dovute al PMR. Solamente due farmaci oncologici con indicazioni pediatriche sono stati sviluppati a seguito di un Piano di Indagine Pediatrica: Votubia e Unituxin. (Vassal G., 2016, *Accelerating new oncology drug development for children and adolescents: challenges and the European Strategy. Unpublished paper presented at 48th Congress of Paediatric Oncology, 19 - 22 October, Dublin*). Dei 25 prodotti autorizzati (1995-2002) per la diagnosi o il trattamento di una neoplasia o di una condizione legata al cancro, solo due sono stati valutati nei bambini prima della loro richiesta di approvazione.

Nell'Unione Europea, più del cinquanta per cento dei farmaci usati nei bambini non sono mai stati studiati per quella popolazione, ma solo negli adulti e non necessariamente per la medesima indicazione (o per la stessa patologia). Di conseguenza, quei farmaci sono somministrati "off-label". È quindi necessaria una revisione della legislazione per accelerare lo sviluppo di farmaci per tumori pediatrici, basati sull'evidenza scientifica.

Il cancro rimane in Europa, nonostante il miglioramento delle cure, la principale causa di malattia in età pediatrica oltre l'anno di età; è pertanto necessario lo sviluppo di trattamenti innovativi e specifici per i bambini, finalizzati a migliorare i tassi di cura e a diminuire gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie. Gli effetti collaterali a lungo termine rappresentano infatti una questione rilevante: due terzi dei sopravvissuti mostrano effetti collaterali tardivi connessi ai trattamenti, e per metà di essi questi effetti collaterali sono gravi e hanno un forte impatto sulla vita quotidiana (*Piano strategico SIOPE - Un Piano Europeo contro il cancro nei bambini e negli adolescenti* http://www.siope.eu/SIOPE_StrategicPlan2015/files/assets/basic-html/page-1.html)

2.2. Mirroring paediatric needs

Consultation item No 2: Do you have any comments on the above? To what extent and in which therapeutic areas has the Regulation contributed to the availability of important new treatment options?

La Commissione stessa nella propria relazione ha affermato che con la vigente legislazione "il progresso dei farmaci pediatrici dipende ... dai progressi in aree terapeutiche e condizioni in cui vi sia un bisogno o un mercato relativo alla popolazione adulta".

Il Regolamento non ha contribuito a rendere disponibili farmaci oncologici pediatrici perché in oncologia lo sviluppo di nuove medicine si basa sull'indicazione per l'adulto che rimane il mercato principale, e le priorità per l'adulto e per il bambino non sono le stesse: il cancro del polmone, quello del seno, quello del pancreas non esistono nei bambini.

Di fatto, le norme sono probabilmente efficaci per altre patologie ma non si assiste allo sviluppo di farmaci destinati all'oncologia pediatrica.

2.3. Availability of paediatric medicines in the EU

Consultation item No 3: In your experience, has the number of new paediatric medicines available in Member States substantially increased? Have existing treatments been replaced by new licensed treatments?

Come sopra esposto per i tumori pediatrici l'introduzione del PMR non ha consentito un significativo incremento delle terapie disponibili; ciò dipende principalmente dalla possibilità delle deroghe che il Regolamento consente per le patologie dell'adulto non riscontrate nei bambini.

Il mancato riconoscimento che il Meccanismo di Azione di un farmaco dovrebbe essere il fattore principale nell'avviare un Piano di Indagine Pediatrica (PIP) ha comportato la perdita di numerose opportunità.

Gran parte delle deroghe all'obbligo di avviare Piani di Indagine Pediatrica ha riguardato proprio il campo dell'oncologia. Secondo la SIOPE (*Vassal G. 2016*, precedentemente citato) nel periodo 2012 - 14:

- sono state esaminate 214 deroghe;
- di queste il 72% erano relative a farmaci oncologici e il 95% sono state approvate (quindi 147 farmaci);
- il 63% dei farmaci per cui si è derogato erano invece rilevanti per l'oncologia pediatrica.

Di conseguenza, molti farmaci potenzialmente attivi in oncologia pediatrica non sono stati esaminati. Eppure, il meccanismo di azione di un farmaco per un cancro dell'adulto può essere efficace in un tumore pediatrico del tutto diverso. Per esempio, il Crizotinib, un farmaco per il carcinoma polmonare, ha ottenuto la deroga allo sviluppo in campo pediatrico; successivamente, ne è stata accertata l'efficacia in più tumori pediatrici.

2.4. Reasonable costs

Consultation item No 4: Do you have any comments on the costs for pharmaceutical companies to comply with an agreed paediatric investigation plan?

La Commissione stessa, nella propria relazione ha sottolineato che i costi "sono ragionevoli e comportano solo un limitato aumento dei costi complessivi di sviluppo del farmaco".

In realtà i costi sono sostenibili dalle grandi aziende farmaceutiche; meno per le piccole Società biotech, dove spesso avvengono importanti innovazioni. Quindi in particolare le piccole industrie, dove spesso si riscontra più innovazione, meritano incentivi più certi e interessanti.

2.5. Functioning reward system

Consultation item No 5: Do you agree that the reward system generally functions well and that early, strategic planning will usually ensure that a company receives a reward?

Dato che i PIP in oncologia pediatrica vengono spesso derogati o parecchio ritardati, il bilancio tra il costo della realizzazione di un PIP oncologico e il potenziale incentivo non è sufficientemente interessante per le aziende farmaceutiche

Una volta che l'incentivo viene autorizzato deve essere presentato in ciascuno Stato Membro per il prolungamento del SPC. Si tratta di un processo lungo e complesso, che dovrebbe essere semplificato.

Condivido con le Associazioni dei pazienti e dei genitori (Unite2Cure, FIAGOP) la preoccupazione che la mancanza di risultati positivi da parte di un farmaco in un cancro dell'adulto porti all'annullamento del PIP corrispondente. Nonostante ci possano essere prove scientifiche del potenziale beneficio per i bambini, in questi casi l'incentivo viene ritirato.

Sono necessari incentivi che:

- compensino proporzionalmente l'investimento nello sviluppo di farmaci oncologici pediatrici;
- offrano le ricompense in tempi rapidi;
- stimolino indagini pediatriche disaccoppiate da quelle per il cancro dell'adulto.

2.6. The orphan reward

Consultation item No 6: How do you judge the importance of the orphan reward compared to the SPC reward?

In ambito oncologico non si pone il problema del confronto in quanto il Regolamento sui Farmaci orfani non ha prodotto alcun farmaco pediatrico.

2.7. Improved implementation

Consultation item No 7: Do you agree that the Regulation's implementation has improved over time and that some early problems have been solved?

Il processo di avvio dei piani di indagine pediatrica è troppo lento, troppo spesso si assiste a deroghe e differimenti.

L'EMA e il Comitato Pediatrico non possono obbligare le aziende ad avviare alcun progetto di sviluppo anche se fosse scientificamente e terapeuticamente giustificato.

Ciò ha portato come noto a non migliorare la situazione per quanto riguarda lo sviluppo di farmaci/terapie oncologiche pediatriche.

2.8. Waivers and the ‘mechanism of action’ principle

Consultation item No 8: Do you have any comments on the above? Can you quantify and qualify missed opportunities in specific therapeutic areas in the last ten years?

L’Agenzia Europea per i Medicinali riconosce, nel suo rapporto di valutazione decennale (pag. 56), l’importanza del principio del Meccanismo d’azione.

L’oncologia pediatrica è stata definita come area terapeutica trascurata dato che pochi progressi sono stati fatti grazie a nuovi e migliori trattamenti per i tumori infantili, e questo è stato attribuito in parte alla differenza di condizioni cliniche tra adulti e bambini. I tumori che riguardano i bambini sono biologicamente differenti da quelli riguardanti gli adulti, e quindi il meccanismo di azione di qualsiasi medicinale deve essere utilizzato per guidare gli studi clinici sulle neoplasie pediatriche e per affrontare le esigenze terapeutiche non soddisfatte in oncologia pediatrica. Di conseguenza, lo sviluppo dovrebbe essere guidato dal potenziale uso pediatrico, cioè dai dati sul meccanismo di azione (esistenti o da produrre, come parte di un PIP), o sul bersaglio del farmaco laddove sia in fase di sviluppo un farmaco anti-cancro per l’adulto..

Il caso del farmaco Crizotinib, attualmente autorizzato in Europa per il trattamento del Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), è un esempio delle opportunità mancate durante il sistema corrente.

Nel 2010, la ricerca sul Crizotinib ha ottenuto la deroga sulla base del fatto che il “NSCLS non esiste nei bambini”, nonostante il farmaco sia noto per essere attivo a livello molecolare nei tumori infantili, tra cui il linfoma.

La sua efficacia è stata successivamente confermata da studi condotti negli Stati Uniti (*ITCC, 2012, General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*). Available at: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_pc_paediatrics/31-itcc.pdf.

Molti bambini, molte famiglie semplicemente non possono permettersi questi ritardi.

2.9. Deferrals

Consultation item No 9: Do you agree with the above assessment of deferrals?

La Commissione nella propria relazione riporta che “non ci sono prove che i requisiti pediatrici abbiano ritardato il trattamento delle richieste autorizzative per adulti”.

Tuttavia, i ritardi nei piani pediatrici sono motivo di preoccupazione, in particolare i PIP oncologici, i quali:

- ben difficilmente vengono presentati alla fine dei trials di fase 1 dell’adulto, benché questo sia un requisito legale obbligatorio;
- molto spesso ottengono dilazioni nei termini di presentazione.

Il risultato di questo è che, rispetto agli adulti, lo sviluppo di farmaci pediatrici è sensibilmente ritardato.

Come la stessa Commissione afferma, il trattamento “per una malattia potenzialmente mortale sarà disponibile per i bambini solo anni dopo la sua autorizzazione per l’adulto”.

Condivo pienamente la preoccupazione di EMA (pag. 82) che i differimenti portino ad avere PIP inapplicabili.

2.10. Voluntary paediatric investigation plans

Consultation item No 10: Do you have any comments on the above?

Ci sono stati troppo pochi Piani di Indagine Pediatrica su base volontaria per fornire significativi benefici per i bambini. La salute e la vita dei bambini non dovrebbe dipendere dalla buona volontà dell'industria farmaceutica.

2.11. Biosimilars

Consultation item No 11: Do you have any comments on the above?

/

2.12. PUMA — Paediatric-use marketing authorisation

Consultation item No 12: Do you share the view that the PUMA concept is a disappointment? What is the advantage of maintaining it? Could the development of off-patent medicines for paediatric use be further stimulated?

/

2.13. Scientifically valid and ethically sound — Clinical trials with children

Consultation item No 13: Do you have any comments on developments in clinical trials with children following the adoption of the Regulation and in view of the above discussion?

La ricerca clinica è fondamentale e pur essendo un aspetto complesso e delicato anche dal punto di vista etico la possibilità di accedere a studi clinici dovrebbe essere fortemente sostenuta. Ritengo che i bambini debbano potersi esprimere – compatibilmente con la loro età e maturità – rispetto agli studi clinici cui potrebbero essere arruolati. Ritengo anche che ogni accorgimento debba essere preso per informare adeguatamente genitori e pazienti di ogni aspetto legato al trial: aspettative, rischi, benefici. Inoltre, la qualità della vita del bambino deve essere presa in somma considerazione.

2.14. The question of financial sustainability

Consultation item No 14: Do you have any views on the above and the fact that the paediatric investigation plan process is currently exempt from the fee system?

/

2.15. Positive impact on paediatric research in Europe

Consultation item No 15: How do you judge the effects of the Paediatric Regulation on paediatric research?

Il PMR ha avuto un impatto in termini di:

- cambio di mentalità e consapevolezza nell'industria e tra i ricercatori;
- istituzione di reti di collaborazione, come ad esempio ACCELERATE

Comunque, questo non ha ancora prodotto alcun significativo sviluppo di farmaci per i bambini col cancro, che rimane la prima causa di morte per malattia in età prescolare.

2.16. "Mirror, mirror on the wall" - Emerging trends and the future of paediatric medicines

Consultation item No 16: Are there any emerging trends that may have an impact on the development of paediatric medicines and the relevance of the Paediatric Regulation?

Sviluppi emergenti, come quelli della medicina individualizzata e del profilo molecolare, sono compatibili col principio del Meccanismo di Azione.

Rendere il Meccanismo di Azione intrinseco al Regolamento rafforzerebbe sensibilmente questi interessantissimi sviluppi.

2.17. Other issues to be considered

Consultation item No 17: Overall, does the Regulation's implementation reflect your initial understanding/expectations of this piece of legislation? If not, please explain. Are there any other issues to be considered?

Condivido le raccomandazioni contenute nel Position Statement di SIOPE (SIOPE, 2016. *Paediatric Cancer Medicines - Urgent need to speed up life-saving innovation. Position Statement*. Available at: https://coalition4acure.files.wordpress.com/2016/12/paediatric_reg_position_paper_final_draft.pdf [Accessed: 14.01.17], Unite2Cure e Cancer Research UK:

1. Garantire che l'obbligo di intraprendere un Piano di Indagine Pediatrica si basi su come funziona un farmaco e sulla sua capacità di affrontare un bisogno clinico non soddisfatto nei bambini piuttosto che il tipo di malattia degli adulti per il quale è stato introdotto.
2. Impostare un meccanismo per scegliere i farmaci potenzialmente migliori e assegnare delle priorità, tra i farmaci sviluppati da aziende diverse, in base alle reali esigenze dei bambini affetti da tumori rari.
3. Ridurre i ritardi che intercorrono prima che i farmaci pediatrici raggiungano i bambini facendo in modo che i Piani di Indagine Pediatrica inizino non dopo l'avvio degli studi pilota negli adulti se sono disponibili dati biologici, preclinici e dati clinici preliminari di tipo pediatrico, per meglio valutare il potenziale beneficio terapeutico nella popolazione pediatrica.
4. Aggiungere risorse per incentivi più efficaci e flessibili da destinare alle aziende che attivano , presto e tempestivamente , piani di indagine pediatrica e per quelle che avviano ricerche per terapie destinate a tumori che si verificano solo nei bambini.

Un problema da prendere in considerazione è quello dell'accesso degli adolescenti ai trials clinici. Attualmente gli adolescenti sono raggruppati coi bambini, per cui sono esclusi dai trials degli adulti. Non ci pare che sussistano ragioni mediche o normative per questo atteggiamento: l'inclusione nei trials dovrebbe essere basata su necessità di natura medica e non in base ad arbitrari limiti d'età.