

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: A.G.M.E.N. F.V.G. ONLUS

Transparency Register ID number: 302099025875-88

Country: ITALY

E-mail address: agmen@burlo.trieste.it

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)

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

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?

La legislazione si è resa necessaria per l'esteso uso, in Europa, di farmaci non autorizzati per i bambini.

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)¹.

Le società farmaceutiche hanno dimostrato scarso interesse nei tumori pediatrici. Trattandosi di malattie rare ne deriva una scarsa attrattiva commerciale.

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 approvazione¹.

Le Norme sui Farmaci Pediatrici (PMR) sono state introdotte nel 2007 per stimolare la ricerca e lo sviluppo di terapie destinate ai bambini. Un importante passo avanti ma con benefici limitati, soprattutto per i bambini col cancro.

La relazione della Commissione afferma:

"I dati mostrano che il Regolamento Pediatrico (PMR) ha avuto un impatto significativo sullo sviluppo di farmaci pediatrici in EU."¹

Tuttavia, la società Internazionale dei Pediatri Oncologi in Europa (SIOPE) afferma che solo pochissime nuove medicine per i bambini col cancro sono dovute al PMR.

In oncologia, solo due medicine con un meccanismo di azione innovative, Votubia (Everolimus) e Unituxin (Dunituximab), sono state approvate dopo un Piano di Indagine Pediatrica (PIP)².

E' necessaria una revisione della legislazione per accelerare lo sviluppo di farmaci per tumori pediatrici, basati sull'evidenza scientifica.

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?

Accettiamo la visione espressa nella relazione della commissione, secondo la quale, con la legislazione vigente:

"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"

Ne risulta che:

[non si prevedono novità per un] considerevole numero di malattie che sono biologicamente differenti negli adulti e nei bambini ... o che esistono solo nei bambini.

L'esempio principale è il cancro.

Non accettiamo la conclusione della Commissione secondo la quale questo "dipenda in parte da fattori che possono essere difficilmente influenzati dalla legislazione"

Le Norme sono efficaci in altre patologie pediatriche. I benefici dovrebbero essere estesi anche ai giovani col cancro.

Proposte di modifiche legislative per ottenere questo risultato vengono fornite al paragrafo 1.17.

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?

Non c'è stato un significativo incremento di farmaci pediatrici per il cancro (vedere paragrafo 1.1).

Questo deriva principalmente dalla scappatoia delle deroghe che il Regolamento offre per le patologie dell'adulto che non esistono 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.

Secondo SIOPE2, nel periodo 2012 - 14:

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

Di conseguenza, molti farmaci potenzialmente attivi in oncologia pediatrica non sono stati esaminati.

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?

Notiamo la posizione della Commissione secondo la quale 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.

Nel paragrafo 1.17 proponiamo alcuni cambi nel sistema di ricompense che potrebbero creare migliori incentivi per l'industrie e produrre così migliori risultati per i bambini col cancro.

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?

Secondo il nostro punto di vista:

- Il bilancio tra il costo della realizzazione di un PIP oncologico e il potenziale incentivo non è sufficientemente interessante per le aziende farmaceutiche
- I ritardi nell'erogazione degli incentivi costituiscono di fatto un disincentivo: molto spesso i premi sono disponibili solo dopo 10 anni dalla ricerca clinica.

Siamo preoccupati del fatto 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

Vedere le indicazioni al paragrafo 1.17.

2.6. The orphan reward

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

Siamo d'accordo che la Normativa sui Farmaci Orfani comprenda incentivi per lo sviluppo di farmaci per altre patologie infantile. Tuttavia, ottenere una ricompensa finanziaria è più difficile con un cancro pediatrico, perché:

- in generale, i trattamenti sono più brevi
- è improbabile sia idoneo per un "Premium price", ovvero un prezzo più alto, se il medesimo farmaco è utilizzato nei più comuni tumori dell'adulto³

Condividiamo il punto di vista dell'Istituto per la Ricerca sul Cancro, secondo il quale:

"La designazione di farmaco orfano non si è dimostrata efficace nel fornire incentivi finanziari affinché le aziende sviluppassero farmaci esclusivamente per i tumori pediatrici. Nessun farmaco contro il cancro è passato attraverso questo processo esclusivamente per i tumori infantili, il che indica che le aziende non lo considerano finanziariamente attraente. Al contrario, noi crediamo che un miglior processo di avvio e sviluppo dei PIP sia la via principale per lo sviluppo di farmaci pediatrici".⁴

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?

Prendiamo atto che l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha rivisto nel 2015 alcune categorie di deroghe che avevano permesso alle aziende di evitare la responsabilità di cercare cure per malattie infantili, in particolare il cancro. Questi cambiamenti, però, non entreranno in vigore fino al 2018. Inoltre, le aziende possono ancora richiedere deroghe per prodotti specifici. Siamo stati co-autori di una lettera a Lancet Oncology, sottolineando che questa revisione è poco significativa perché

"se l'azienda decide di richiedere la revoca perché la malattia non esiste nei bambini, anche se il meccanismo di azione del farmaco è rilevante per i tumori pediatrici, EMA non può costringere l'azienda a valutare un farmaco in quella popolazione."⁵

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 le indagini cliniche 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 sa in fase di sviluppo un farmaco anti-cancro per l'adulto.⁶

Sosteniamo questa visione e quella del Professor Andy Pearson e dei suoi colleghi di ACCELERATE, i quali mettono in evidenza (pag. 26) che:

se da un lato il Regolamento ha portato progressi e un cambiamento positivo, il meccanismo delle deroghe comporta che, essendo rientrato in esso oltre il 60% degli 89 farmaci antitumorali potenzialmente preziosi, ci sono ancora pochi studi clinici pediatrici e solo tra il 9% e il 15% di tutti gli prodotti svilupparli in oncologia hanno in corso studi pediatrici.⁷

Questo chiarisce l'ampiezza dell'occasione perduta (pag. 127):

E' estremamente importante rendersi conto che il numero medio di mutazioni codificanti non-sinonime nei tumori infantili è in media circa un centinaio di volte inferiore rispetto ai tumori degli adulti. Ciò significa che la probabilità di individuare correttamente "il tallone d'Achille" del tumore per terapie mirate è molto più alta, dunque, comprendendo un insieme di bersagli molto più promettente e definito sul quale effettivamente agiscono farmaci basati sul Meccanismo d'azione.⁷

L' ITCC (pag. 4) si riferisce al farmaco Crizotinib come esempio delle opportunità mancate durante il sistema corrente. Il farmaco è attualmente autorizzato in Europa per il trattamento del Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).

- Nel 2010, la ricerca sul Crizotinib ha ottenuto la deroga sulla base del fatto che il "NSCLS non esiste nei bambini"
- Questo nonostante il farmaco sia noto per essere attivo a livello molecolare nei tumori infantili, tra cui il linfoma
- L'efficacia è stata confermata da trials condotti negli Stati Uniti.⁸

La Commissione sostiene che "alcune aziende hanno deciso di non applicare la deroga e di effettuare la ricerca pediatrica su base volontaria e sulla base del principio del meccanismo d'azione". Nel paragrafo 1.10, mostreremo come la ricerca su base volontaria di questo tipo sia stata insignificante .

2.9. Deferrals

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

Concordiamo con la Commissione 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.

Siamo frustrati dal fatto che, 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".

Condividiamo inoltre la preoccupazione di EMA (pag. 82) che i differimenti portino ad avere PIP inapplicabili:

Dopo che l'autorizzazione all'immissione in commercio per gli adulti viene concessa, gli studi pediatrici differiti possono essere ritardati o neppure iniziati. Ciò è dovuto al fatto che, una volta che il prodotto viene autorizzato, il deterrente più significativo del Regolamento, cioè la mancata convalida della domanda di autorizzazione al commercio, non è più applicabile. Questo lascia gli organi di controllo senza i mezzi per far rispettare il completamento dei PIP dopo che il prodotto è stato autorizzato. Inoltre, una volta autorizzato il farmaco per gli adulti questo si rende disponibile per l'uso off-label nei bambini, e quindi diventa più difficile reclutare bambini negli studi clinici.⁶

2.10. Voluntary paediatric investigation plans

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

Ci sono stati troppo pochi PIP volontari per fornire significativi benefici per i bambini. Mr. Herold, di EMA, riferisce che, nel passato, l'incoraggiamento di impegni su base volontaria è risultato infruttuoso su entrambe le sponde dell'Atlantico.⁹

Il report decennale di EMA (pag. 83) conferma la situazione attuale:

L'esperienza in UE, negli Stati Uniti e in altre regioni, dimostra che un sistema basato esclusivamente o principalmente su iniziative volontarie da parte degli sviluppatori, o unicamente sugli incentivi, non si traduce in uno sviluppo di farmaci che affronti in modo soddisfacente le esigenze di salute pubblica dei bambini ...

Tra il 2011 e il 2014 l'Agenzia ha confermato l'applicabilità della deroga per classe in 73 casi individuando un potenziale interesse pediatrico per 50 farmaci (68%). Purtroppo, il suggerimento di presentare una domanda di PIP per verificare un nuovo sviluppo pediatrico è stato accettato in un solo caso, suggerendo che gli incentivi senza obblighi presentano alcune limitazioni nel favorire lo sviluppo di farmaci.⁶

La vita dei bambini non dovrebbe dipendere dalla buona volontà dell'industria farmaceutica, un "privilegio" che può facilmente essere ritirato.

Per questa ragione la nostra Position Statement (vedere paragrafo 1.17) richiede un'indagine pediatrica obbligatoria, basata sul meccanismo d'azione, integrata con un sistema di incentivi più interessanti.

2.11. Biosimilars

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

I farmaci biosimilari sono l'equivalente "generico" dei farmaci biologici. Poiché esistono pochi farmaci biologici sviluppati per i bambini, non ci aspettiamo che i biosimilari abbiano un qualche impatto sulla cura dei bambini oncologici.

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?

Per un farmaco, l'autorizzazione all'uso commerciale pediatrico (PUMA) è un debole incentivo:

- deve competere con l'uso off-label del farmaco generico
- è improbabile che sia redditizia

La vera sfida è quella di sviluppare una formulazione specifica per l'ambito pediatrico, in grado di

ovviare all'uso di farmaci off-label.

Concordiamo con SIOPE che le esigenze di ricerca sotto PUMA comprendono:

- formulazione appropriata all'età di farmaci antitumorali orali
- dosaggio della chemioterapia al di sotto di un anno di età
- tossicità a lungo termine nei guariti da cancro infantile

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?

Condividiamo l'approccio del Nuffield Council on Bio-ethics sulla ricerca coi bambini:

Il senso della relazione è "l'idea che da una giovane età, i bambini hanno un ruolo nel determinare la propria vita e devono essere visti come partecipanti attivi nel campo della ricerca. L'ipotesi che tutti i bambini sono necessariamente vulnerabili può impedire ad utili ricerche di essere portate avanti. Il rischio dei bambini di essere immessi in situazioni di vulnerabilità può essere ridotto al minimo, assicurando che i ricercatori interagiscano col punto di vista e le esperienze di bambini e genitori nella definizione di priorità, progettazione e revisione della ricerca e che la stessa è soggetta ad un controllo e una governance adeguati. Bambini e genitori devono avere la certezza che un invito a prendere parte alla ricerca è un'"offerta onesta", dove il valore della ricerca, dei suoi rischi e benefici, sono stati valutati in modo indipendente.¹⁰

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?

Condividiamo la posizione di SIOPE secondo la quale gli oncologi pediatrici che forniscono la loro competenza debbano essere pagati per il loro lavoro.

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 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.

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 rinvigorebbe 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?

Un problema che vorremmo fosse preso 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.

- Ci sono molti meno trial per gli adolescenti che non per i bambini¹¹

- Gli adolescenti sembrano lamentare tossicità analoghe agli adulti.

L'inclusione nei trials dovrebbe essere basata su necessità di natura medica e non in base ad arbitrari limiti d'età.

Di seguito elenchiamo brevemente una serie di proposte di cambiamento delle PMR.

Condividiamo le raccomandazioni contenute nel Position Statement di SIOPE¹², 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.

A questi vorremmo aggiungere un ulteriore elemento:

Introdurre flessibilità nell'età di accesso ai trials per gli adulti sulla base di considerazioni riguardanti la biologie e la sicurezza.

Riguardo ad incentivi più efficaci, ci paiono preferibili:

Un sistema di incentivi articolati, nel quale ad obbiettivi intermedi corrispondano incentivi intermedi, seguiti da un ulteriore premio in caso di completamento del PIP.

Per il completamento di un PIP NON associato con la presentazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio per una patologia dell'adulto, l'incentivo potrebbe consistere in un buono trasferibile per l'estensione di una commercializzazione esclusiva.

- ¹ ITCC (2016). Why is a New Regulation Necessary? [online] Innovative Therapies for Children with Cancer. Available at at: <http://www.itcc-consortium.org/new-regulation-necessary.php>. [Accessed 26 / 11/ 16]
- ² 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.
- ³ Unite2Cure. (2016). A letter to the Commissioner. Available at: <https://unite2cure.org/2016/02/29/a-letter-to-the-commissioner/> [Accessed 2 April 2016]
- ⁴ ICR. (2014). Early-stage clinical trials of cancer drugs for children. Available at: <http://www.icr.ac.uk/about-us/policy-and-factsheets/early-stage-clinical-trials-of-cancer-drugs-for-children> [Accessed 26 / 11/ 16]
- ⁵ Vassal, Gilles et al. (2015) Will the revised class waiver list make it? *Lancet Oncology* , Volume 16 , Issue 9 , e425 - e42. Available at: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(15\)00233-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(15)00233-8.pdf) [Accessed 26 / 11/ 16]
- ⁶ EMA. (2016). 10-year Report to the European Commission General. General Report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. Available at https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf. [Accessed 14.01.17]
- ⁷ Pearson et al. (2016) Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer, *European Journal of Cancer*, Volume 62, July 2016, Pages 124–131. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804916320597> [Accessed 2.01.17]
- ⁸ 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 [Accessed 18/07/15]
- ⁹ Saint-Raymond, A. and Herold, R., (2012). Medicines for paediatric oncology: can we overcome the failure to deliver? *Expert Reviews. Clinical Pharmacology*. 5(5), 493-495. Available at: http://www.researchgate.net/publication/232809972_Medicines_for_pediatic_oncology_Can_we_overcome_the_failure_to_deliver [Accessed 18/07/15]
- ¹⁰ Nuffield Council on Bioethics (2015) Children and clinical research: ethical issues. Disponible a: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Children-and-clinical-research-full-report.pdf> [Accessed 2.01.17]
- ¹¹ Whelan, J., & Fern, L. (2008) Poor accrual of teenagers and young adults into clinical trials in the UK. *The Lancet Oncology*. Vol. 9. Available from: <http://oncology.thelancet.com> [Accessed 14.01.17]
- ¹² 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]