



FIAGOP

Federazione Italiana Associazioni
Genitori Oncoematologia Pediatrica
Onlus

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: Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncoematologia Pediatrica Onlus (Onlus is for Recognized no-profit organization)

Transparency Register ID number (for organisations): 500962725593-04

Country: Italy

E-mail address: info@fiagop.it website: www.fiagop.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) **La federazione che raccoglie 30 Associazioni italiane di genitori di bambini e adolescenti col cancro.** (The Umbrella Organization which gather 30 Italian Childhood Cancer Parents Organizations)

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?

Non c'è dubbio che sia **necessaria una normativa** che regoli e sostenga lo sviluppo di nuovi farmaci pediatrici. Certo, il Regolamento sui Farmaci Pediatrici (PMR) introdotto nel 2007 sembrava costituire un importante passo avanti ma ha prodotto benefici limitati, soprattutto per i bambini col cancro : mi risulta che solo due farmaci oncologici con indicazioni pediatriche siano stati sviluppati a seguito di un Piano di Indagine Pediatrica (Votubia e Unituxin).

E' risaputo che, nell'Unione Europea, più del cinquanta per cento dei farmaci usati nei bambini non è mai stato studiato 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".

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

Si rende pertanto necessaria una legislazione efficace, assai più di quella attuale, che permetta di 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?

Purtroppo, nella relazione della Commissione si sostiene, e con ragione, che 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".

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. Purtroppo, in oncologia le indicazioni 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. Inoltre, la possibilità di derogare alle norme ha vanificato quel poco di impulso che il Regolamento avrebbe potuto dare. In conclusione, non mi pare si possa dire che il Regolamento abbia – per lo meno in campo oncologico – un risultato soddisfacente. **Lo si potrebbe definire una promessa non mantenuta.**

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 già evidenziato in precedenza, **non risulta un significativo incremento di farmaci per il cancro pediatrico** e non direi proprio che si sia assistito ad una sostituzione di farmaci esistenti con farmaci sviluppati a seguito di un Piano di Indagine Pediatrica. I miglioramenti che si sono visti nelle percentuali di successo delle cure sono principalmente dovuti all'affinamento dei protocolli esistenti e a pochi farmaci derivanti da trials clinici.

Una delle ragioni dello scarso sviluppo di farmaci sta nella facilità del ricorso alle deroghe che il Regolamento offre per quelle patologie dell'adulto che non esistono nei bambini.

Il mancato riconoscimento del fatto che il Meccanismo di Azione di un farmaco – piuttosto che il tipo di patologia - dovrebbe essere il fattore principale nell'avviare un Piano di Indagine Pediatrica, ha avuto come conseguenza la perdita di numerose opportunità . 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.

Gran parte, poi, delle deroghe all'obbligo di avviare Piani di Indagine Pediatrica ha riguardato il campo dell'oncologia. Ben il 63% dei farmaci per cui si è derogato sono in realtà 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?

Credo che le Società farmaceutiche – di cui sono noti i guadagni assai elevati – dovrebbero sentire il dovere morale di portare avanti ricerche dettate non solo dal profitto ma dalla necessità di rendere disponibili cure per quelle malattie che sino ad ora non hanno trovato una risposta terapeutica.

D'altro lato ritengo che gli organi regolatori dovrebbero agevolare un simile impegno, mettendo a disposizione delle aziende che si impegnano in questo campo, adeguati incentivi – siano essi di natura commerciale o fiscale.

Direi infine che l'incidenza dei costi sia inversamente proporzionale alla dimensione dell'azienda farmaceutica che affronta il PIP. 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.

Anche l'incentivo costituito dal Certificato di Protezione Supplementare (SPC – 6 mesi), oltre ad essere complicato da una certa complessità nel suo rilascio non basta a compensare adeguatamente l'impegno economico dovuto al completamento di un PIP.

Tornando a quanto detto al punto precedente, ritengo che siano necessari incentivi tali che:

- Compensino proporzionalmente l'investimento nello sviluppo di farmaci oncologici pediatrici
- Offrano le "ricompense" in tempi ragionevolmente rapidi
- Stimolino indagini pediatriche indipendentemente 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?

Il Regolamento sui Farmaci Orfani non ha mantenuto le sue promesse nel campo dell'oncologia pediatrica, nonostante il fatto che ogni cancro pediatrico sia una malattia rara. Inoltre, proprio la scarsa incidenza dei tumori pediatrici – e forse la loro diversità reciproca – ha reso gli incentivi non interessanti.

Per tornare alla domanda, 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?

Qualche miglioramento c'è stato.

Ad esempio, 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*.

Quindi, nonostante i miglioramenti, **il Regolamento rimane troppo debole** per poter incidere effettivamente sullo sviluppo di nuovi farmaci oncologici pediatrici.

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?

Nella sua relazione di valutazione decennale, l'Agenzia Europea per i Medicinali sostiene 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 ...***

Non possiamo che concordare con questa affermazione, che conferma un principio scientifico ormai universalmente riconosciuto.

Il disconoscimento di questo principio ha fatto sì che un grande numero di farmaci che avrebbero potuto essere utilmente sviluppati in ambito pediatrico siano stati oggetto di deroga e quindi un altrettanto grande numero di opportunità terapeutiche è stato perso, il consorzio ACCELERATE parla del 60% di 89 farmaci potenzialmente utili, che sono stati oggetto di deroga.

Ho già citato alla risposta 3 il caso del Crizotinib.

Un altro esempio interessante è l'Olaparib (destinato al carcinoma ovarico), oggetto di deroga ma riconosciuto come utile in pazienti col Sarcoma di Ewing e inserito in seguito in un trial pediatrico indipendente, non legato al Regolamento e non finanziato dalla casa farmaceutica, che a costo zero "rischia" che le venga poi riconosciuto l'SPC.

2.9. Deferrals

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

Ritengo si possa concordare con quanto sostenuto dalla Commissione, anche in considerazione del fatto che per via del piccolo numero di pazienti la raccolta di dati non sempre può avvenire nei tempi ipotizzati.

Tuttavia, i ritardi nei piani *pediatrici* sono motivo di preoccupazione, in particolare nei PIP oncologici. A causa dei differimenti il risultato è che, rispetto agli adulti, lo sviluppo di farmaci pediatrici è sensibilmente ritardato. Rimane poi il rischio che il ritardo corrisponda ad un accantonamento de PIP.

Siamo purtroppo consapevoli del 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”*. **Come genitori, questo aspetto ci preoccupa e ci indigna.**

2.10. Voluntary paediatric investigation plans

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

In ambito oncologico, non ci pare che la possibilità di avviare un PIP volontario abbia prodotto un risultato significativo, nonostante la possibilità, da parte delle aziende, di accedere ad un incentivo. L'EMA stessa rileva 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 ...”*

Inoltre, come genitori, ci pare **inaccettabile** che la possibilità di ricevere cure aggiornate, sicure ed efficaci debba dipendere dalla decisione **volontaria** delle Aziende, decisione in cui possono incidere i fattori più diversi. Non è un caso se le Associazioni di Genitori puntano **all'obbligatorietà** dell'esecuzione dei PIP, sulla base del meccanismo di azione dei farmaci e a fronte di incentivi validi.

2.11. Biosimilars

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

Nessun commento. Allo stato attuale delle cose 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?

Nessun commento.

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?

E' impossibile escludere i bambini dall'arruolamento nei trials per farmaci destinati a loro.

Al tempo stesso ogni trial clinico deve essere ben definito in ogni dettaglio, tenendo conto del relativamente piccolo numero di candidati, di ogni aspetto legato alla sicurezza del bambino, chiaro nella comunicazione al piccolo paziente e alla sua famiglia.

L'aspetto di una corretta comunicazione è, per le associazioni di genitori, fondamentale. 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, è basilare.

Un problema che vorremmo fosse preso in considerazione è quello dell'accesso degli adolescenti ai trials clinici. Sappiamo come quella degli adolescenti e giovani adulti sia una categoria di pazienti che si viene a trovare tra i bambini e gli adulti; questo fatto, oltre a configurare qualche problema di accesso alle cure, con riguardo ai trials li porta spesso a trovarsi in trials non adatti a loro. In genere, gli adolescenti sono raggruppati coi bambini. Riteniamo che l'inclusione nei trials dovrebbe essere basata su necessità di natura medica e di considerazioni riguardanti la biologie e la sicurezza, non in base ad arbitrari limiti d'età.

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?

Non ci pare che debbano essere introdotti costi ulteriori: considerando che il Regolamento prevede degli incentivi questo sembrerebbe in contrasto con lo spirito della norma.

D'altro lato, le professionalità coinvolte nelle valutazioni, nel rilascio di pareri, approvazioni, ecc. devono essere compensate a carico delle istituzioni.

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?

Con riferimento all'ambito oncologico, il PMR ha avuto un impatto in termini di cambio di mentalità e consapevolezza tra i soggetti coinvolti, a cominciare dalle Organizzazioni di advocacy/genitori, all'industria, ai ricercatori – non a caso ci sono state sinergie e costituzione di reti di collaborazione, come Accelerate.

Come già evidenziato nei punti precedenti, però, il Regolamento non ha 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?

Lo sviluppo di procedure come la sequenziamento del DNA mette a disposizione dei ricercatori strumenti utilissimi e a relativamente basso costo. Questo si lega anche a sviluppi emergenti, come quelli della medicina personalizzata, del profilo molecolare, ecc.

Questa conoscenza dettagliata delle caratteristiche genetiche dei tumori rende, a maggior ragione, il principio del Meccanismo di Azione basilare per lo sviluppo di nuovi farmaci.

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?

Credo che le risposte date alle precedenti domande chiariscano la posizione **fortemente critica** di Fiagop sul Regolamento. Non tanto sul principio di fondo, che rimane del tutto valido, ma sulla sua efficacia nello spingere davvero la ricerca in ambito pediatrico, particolarmente in campo oncologico. Quindi, le aspettative non si possono certo dire soddisfatte, e riteniamo si debba procedere ad una **attenta revisione del Regolamento** tenendo conto delle osservazioni che provengono dal mondo delle Associazioni e della ricerca, senza dimenticare che il sistema degli incentivi debba essere reso più stimolante ed efficiente.

Inoltre lo sviluppo scientifico cui si è assistito nel corso degli anni offre interessanti opportunità di precisare meglio le basi scientifiche delle norme che dettano le regole dell'avvio di PIP e le possibilità di deroga. Più volte ho fatto riferimento al fatto che il principio del Meccanismo di azione del farmaco debba essere il perno su cui incentrare il Regolamento.

In conclusione, Condividiamo le raccomandazioni contenute nel Position Statement di SIOPE, Unite2Cure e Cancer Research UK, così riassumibili:

- 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
- 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
- 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
- Aggiungere risorse per incentivi più efficaci e flessibili da destinare alle aziende che attivano tempestivamente piani di indagine pediatrica e per quelle che avviano ricerche per terapie destinate a tumori che si verificano solo nei bambini