

Primo bilancio del *Paediatric Committee* dell'EMA sulle nuove procedure per lo sviluppo di medicinali ad uso pediatrico

Rossella Iannone¹

¹ Editor, SEEd Medical Publishers

Nel 2012 il *Paediatric Committee* (PDCO) dell'*European Medicines Agency* (EMA) ha reso noto un primo bilancio dell'attività [1] a 5 anni dall'entrata in vigore del Regolamento pediatrico [2,3], che predisponesse una serie di nuovi adempimenti a carico delle aziende farmaceutiche, con l'obiettivo di migliorare la disponibilità di dati e studi clinici sui medicinali ad uso pediatrico.

I risultati di questo report mostrano che l'applicazione del Regolamento, attivo dal 2007, ha avuto un impatto positivo in relazione agli obiettivi che erano stati posti, e che lo sviluppo di nuovi farmaci ad uso pediatrico ha avuto un incremento.

In base a quanto disposto dal Regolamento, le aziende farmaceutiche hanno dovuto implementare, per tutte le molecole in studio, sia destinate agli adulti sia in ambito pediatrico, il cosiddetto "Paediatric Investigation Plan" (PIP), cioè un piano di sviluppo volto a garantire che i dati a supporto dell'autorizzazione al commercio siano ottenuti, laddove possibile, anche tramite studi condotti su popolazione pediatrica. Un obbligo analogo era previsto, in specifici casi, per i medicinali già autorizzati nell'Unione Europea. A fronte dello sviluppo di farmaci ad uso pediatrico secondo i requisiti del Regolamento, le aziende possono ottenere alcuni benefici specifici, come il prolungamento della durata del brevetto.

I PIP devono essere indirizzati al *Paediatric Committee*, che ha l'incarico di verificare quanto previsto nel PIP e concordare con le aziende, a seconda dei casi, quali possano essere le misure più appropriate per la conduzione degli studi clinici in ambito pediatrico: ad esempio il PDCO può deliberare che, prima di intraprendere una sperimentazione su soggetti in età pediatrica (0-18 anni), sia necessario condurre studi clinici approfonditi sulla popolazione adulta. Inoltre il PDCO può concedere una deroga dall'obbligo di PIP in alcuni casi particolari, ad esempio quando la patologia per la quale un determinato farmaco viene sviluppato non si manifesta in età pediatrica, oppure quando il farmaco in studio non sembra poter determinare alcun beneficio nei bambini o quando il farmaco non è sicuro per l'utilizzo sui bambini.

Dal luglio 2007 al gennaio 2013, il PDCO ha valutato 1.340 nuove richieste di PIP o deroghe per prodotti specifici, il 76% delle quali correlate a nuovi medicinali (non autorizzati al momento della PIP o domanda di deroga) [4]. In totale, 29 PIP sono state completate nel pieno rispetto del parere del PDCO: in base ai risultati ottenuti, i piani hanno portato a nuove indicazioni pediatriche (24 farmaci) e nuove forme farmaceutiche idonee per bambini (7 farmaci). Oltre a ciò, in 5 PIP completati sono stati evidenziati dati importanti che sconsigliavano l'utilizzo del farmaco nella popolazione pediatrica: tali evidenze sono state riportate sulla scheda tecnica del prodotto, in modo da aggiornare correttamente e tempestivamente i clinici e la comunità scientifica [4].

Tra il 2008 e il 2012, 10 nuovi principi attivi sono stati autorizzati a livello centrale da parte della Commissione europea sulla base del parere scientifico dell'EMA e hanno ricevuto un'indicazione pediatrica, in accordo con quanto richiesto dal Regolamento pediatrico. Nello stesso periodo, 30 prodotti medicinali già autorizzati a livello centrale (18) o nazionale (12), hanno ricevuto una nuova indicazione pediatrica sviluppata nell'ambito del Regolamento pediatrico [4].

Corresponding author

Rossella Iannone
r.iannone@edizioniseed.it

Disclosure

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

- 1.340 domande di PIP o deroghe valutate
- 613 pareri che accettano un PIP
- 276 concessioni di una deroga specifica per un prodotto
- 38 pareri negativi, di cui 31 relativi a una richiesta di PIP o di deroga e 7 relativi a richiesta di modifica di un PIP approvato
- 37 opinioni di verifica finale positiva (attestanti il completamento degli studi descritti nel PIP al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio)

Tabella I. Sintesi dell'attività del PDCO da luglio 2007 a gennaio 2013 [4]

Infine, in base ai risultati degli studi pediatrici preesistenti e presentati all'EMA, sono state effettuate 65 modifiche in relazione all'utilizzo pediatrico sulle schede tecniche di prodotto per 149 principi attivi [4]. Particolare attenzione è stata posta dal PDCO sull'estrapolazione di dati di efficacia, richiesta esplicitamente nel 22% dei PIP, per evitare il rischio di studi clinici non necessari sulla popolazione pediatrica.

Secondo il PDCO, un ulteriore strumento di controllo per evitare la replicazione inutile degli studi clinici è costituito dalla trasparenza delle strategie di ricerca e sviluppo sui farmaci pediatrici: a tal proposito, il report del PDCO ha messo in evidenza come, all'interno del database EudraCT (*European Union Clinical Trials*), gli studi pediatrici condotti nell'ambito di un PIP siano sempre più presenti (110 autorizzati fino alla fine del 2011 e 21 sottomessi all'autorizzazione fino a marzo 2012) e, in generale, il numero di nuovi trial pediatrici registrati in EudraCT sia di circa 350 per anno dal 2007, mentre il numero dei trial condotti su popolazione adulta sia in diminuzione di circa il 6% per anno dal 2007 al 2011.

Il PDCO ha inoltre incentivato e sollecitato studi clinici in aree nelle quali non sono ancora disponibili dati pediatrici a sufficienza. I trial sulla popolazione neonatale rappresentano un tema molto delicato e costituiscono un'area di ricerca con molte esigenze terapeutiche non soddisfatte: secondo le indicazioni del PDCO, in casi particolarmente rile-

vanti, i neonati dovrebbero essere inclusi nello sviluppo clinico di un medicinale, ovviamente senza sottovalutare le peculiarità di questa tipologia di pazienti. I neonati infatti rappresentano una sfida ulteriore rispetto al resto della popolazione pediatrica in quanto sono i soggetti più vulnerabili, sono totalmente dipendenti dagli altri anche in relazione al rispetto dei principi etici e presentano alcune condizioni cliniche specifiche.

Sulla base delle esperienze raccolte finora le autorità europee sembrano considerare il raggiungimento dei risultati previsti dal Regolamento pediatrico un obiettivo realistico, pur sottolineando che sarà un processo di lunga durata, anche perché per lo sviluppo di una nuova molecola sono necessari decenni di studio. Nel frattempo il PDCO ha identificato alcune opportunità per migliorare il processo e le procedure, con lo scopo di aumentare l'impatto positivo del Regolamento pediatrico e incrementare la disponibilità di informazioni appropriate sui farmaci in ambito pediatrico. In particolare, i prossimi progetti dell'EMA e del PDCO prevedono la semplificazione delle domande e delle procedure di PIP, per regolare il livello di dettaglio richiesto; l'ulteriore aumento di trasparenza sulle attività del PDCO; il maggiore coinvolgimento dell'*European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency* (Enpr-EMA) per favorire e coordinare i test clinici nei bambini; l'aumento dell'attività di monitoraggio sulla realizzazione del PIP, inclusa l'analisi delle relazioni annuali sugli studi differiti forniti dalle aziende farmaceutiche; l'elaborazione di un piano per raccogliere i dati da fornire alla Commissione europea per la stesura del prossimo report sui risultati a 10 anni dall'entrata in vigore del Regolamento pediatrico; il maggiore coinvolgimento dei pazienti, dei genitori e delle associazioni scientifiche. Riguardo quest'ultimo punto il PDCO sta attualmente esaminando i risultati ricevuti a seguito di una consultazione pubblica avviata dall'EMA nel 2012 per illustrare come integrare all'interno dell'attività del PDCO anche l'analisi del punto di vista dei bambini e dei giovani pazienti [5].

BIBLIOGRAFIA

1. Five-year report to the European Commission on the experience acquired on the Paediatric Regulation. Disponibile su: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf [ultimo accesso: febbraio 2013]
2. Regulation (EC) n. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) n. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Disponibile su: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf [ultimo accesso: febbraio 2013]
3. Regulation (EC) N. 1902/2006 of the of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. Disponibile su: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf [ultimo accesso: febbraio 2013]
4. Committee for paediatric medicinal products - towards more and better information on the use of medicines for children. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/02/news_detail_001721.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [ultimo accesso: febbraio 2013]
5. Concept paper on the involvement of children and young people at the Paediatric Committee (PDCO). Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/09/WC500132555.pdf [ultimo accesso: febbraio 2013]