



Consiglio
dell'Unione europea

**Bruxelles, 27 ottobre 2017
(OR. en)**

13779/17

**PHARM 48
SAN 384
MI 758
COMPET 711**

NOTA DI TRASMISSIONE

| | |
|----------------|---|
| Origine: | Jordi AYET PUIGARNAU, Direttore, per conto del Segretario Generale della Commissione europea |
| Data: | 26 ottobre 2017 |
| Destinatario: | Jeppe TRANHOLM-MIKKELSEN, Segretario Generale del Consiglio dell'Unione europea |
| n. doc. Comm.: | COM(2017) 626 final |
| Oggetto: | RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL CONSIGLIO Lo stato attuale dei medicinali pediatrici nell'UE - Dieci anni del regolamento pediatrico dell'UE |

Si trasmette in allegato, per le delegazioni, il documento COM(2017) 626 final.

All.: COM(2017) 626 final



Bruxelles, 26.10.2017
COM(2017) 626 final

**RELAZIONE DELLA COMMISSIONE AL PARLAMENTO EUROPEO E AL
CONSIGLIO**

Lo stato attuale dei medicinali pediatrici nell'UE - Dieci anni del regolamento pediatrico dell'UE

1. INTRODUZIONE

Attualmente si registra un ampio consenso in merito al fatto che i bambini devono poter avere accesso a medicinali sviluppati e studiati specificatamente per essere utilizzati in pazienti giovani. Tuttavia, fino a poco tempo fa lo sviluppo e la sperimentazione dei medicinali per uso pediatrico erano ben lungi dall'essere soddisfacenti. Molti dei medicinali utilizzati nei bambini erano prescritti e somministrati in base all'esperienza personale dei medici, piuttosto che sulla scorta dei risultati della ricerca clinica. Inoltre, spesso i medicinali non erano disponibili in una forma farmaceutica adatta ai bambini. I pediatri dovevano ricorrere a medicinali autorizzati per gli adulti, adeguando il dosaggio e la forma, ad esempio, frantumando le compresse per adulti e utilizzandone soltanto una porzione. Questo uso *off-label* (al di fuori delle indicazioni mediche riconosciute) dei medicinali per adulti comporta il rischio di inefficacia e/o di reazioni avverse nei bambini. Inoltre, effetti collaterali che possono non avere ripercussioni sugli adulti possono essere invece importanti e gravi nei bambini.

Dalle indagini svolte è emerso come l'impiego *off-label* fosse in effetti diffuso in numerosi settori terapeutici, raggiungendo spesso percentuali superiori al 50 %. In tale contesto, l'immunizzazione in età pediatrica ha rappresentato un'eccezione considerevole, essendo annoverata come una delle storie di successo della medicina moderna.

I motivi per i quali lo sviluppo dei medicinali pediatrici è stato ampiamente trascurato sono diversi. Fino agli anni '80 veniva spesso sostenuto che i bambini dovessero essere protetti dalla ricerca clinica per ragioni etiche. Da allora si è passati gradualmente all'attuale consenso circa il fatto che i bambini meritino lo stesso livello di assistenza sanitaria offerto a qualsiasi altra fascia di età, nonché una prescrizione di medicinali basata su esperienze concrete. Inoltre, anche le considerazioni economiche hanno contribuito a far sì che le case farmaceutiche si astenessero dall'investire in modo proattivo in questo settore. Il fatto che i bambini crescano e maturino li rende un sottogruppo non uniforme. Le esigenze e le caratteristiche biologiche e fisiologiche dei neonati sono molto diverse rispetto a quelle degli adolescenti. Di conseguenza, spesso è necessaria una ricerca supplementare adeguata all'età, il che rende più complesso il processo di sviluppo di medicinali pediatrici.

Per risolvere questo problema è stato adottato il regolamento pediatrico¹ (qui di seguito: il "regolamento"). Infatti, per invertire le tendenze precedenti è stato ritenuto necessario intervenire a livello legislativo. L'atto legislativo in esame si fonda su un processo di consultazione e di discussione durato diversi anni ed è stato altresì ispirato da sviluppi avvenuti negli Stati Uniti, che hanno avviato approcci legislativi volti ad affrontare lo sviluppo di medicinali per uso pediatrico alla fine degli anni '90.

Il 2017 rappresenta il decimo anniversario del regolamento. In linea con l'articolo 50, paragrafo 3, di detto regolamento la presente relazione fornisce un resoconto dei risultati ottenuti dallo stesso, in termini tanto di salute pubblica quanto economici, nonché un'analisi della misura in cui i suoi obiettivi sono stati realizzati. Sebbene 10 anni forniscano una ricca banca dati di esperienze, tale arco di tempo resta comunque un

¹ Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

periodo relativamente breve in considerazione dei lunghi cicli di sviluppo dei medicinali, che durano spesso quasi un decennio.

La presente relazione si basa su una relazione relativa a un periodo di 10 anni preparata dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dal suo comitato pediatrico², su uno studio esterno sull'impatto del regolamento realizzato su incarico della Commissione³, su una consultazione pubblica e su discussioni con gli Stati membri, il Parlamento europeo⁴, i pazienti, le case farmaceutiche, le parti interessate e i partner esterni in merito alle loro esperienze in relazione all'impatto del regolamento.

2. IL REGOLAMENTO PEDIATRICO

Il regolamento persegue tre obiettivi principali:

- incoraggiare e consentire che allo sviluppo di medicinali destinati ai bambini sia dedicata un'attività di ricerca di alta qualità;
- garantire che in futuro la maggior parte dei medicinali prescritti ai bambini possieda un'autorizzazione specifica per tale uso e i farmaci siano disponibili nei dosaggi e nelle formulazioni adatti all'età;
- incrementare la disponibilità di dati informativi di alta qualità in merito ai medicinali per i bambini.

Per realizzare questi obiettivi il regolamento definisce un sistema di obblighi, premi e incentivi e mette in atto misure volte a garantire lo svolgimento costante di attività di ricerca e sviluppo finalizzate al rilascio di autorizzazioni per medicinali adeguati alle esigenze terapeutiche dei bambini. Si basa sul semplice concetto secondo il quale un'impresa dovrebbe essere tenuta a verificare ogni medicinale da essa sviluppato al fine di accertarne il potenziale uso pediatrico, aumentando così progressivamente il numero di medicinali con indicazioni pediatriche.

Il regolamento obbliga le case farmaceutiche a concordare con l'EMA un programma pediatrico di ricerca e sviluppo ("piano d'indagine pediatrica"), già in una fase iniziale dello sviluppo. Il regolamento ha un impatto diretto sulle spese relative alla ricerca e allo sviluppo delle case farmaceutiche, in quanto impone un investimento nella ricerca pediatrica. Laddove un'impresa non rispetti l'accordo preso, la relativa autorizzazione all'immissione in commercio (dei medicinali per adulti) può essere bloccata. Di conseguenza il regolamento va oltre i meccanismi istituiti dalla legislazione in materia di

² *10-year report to the European Commission – General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*, Agenzia europea per i medicinali (EMA) e suo comitato pediatrico.

³ Technopolis, *Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives*, 2017 (qui di seguito "studio Technopolis").

⁴ Risoluzione del Parlamento europeo del 15 dicembre 2016 sul regolamento relativo ai medicinali per uso pediatrico.

medicinali per le malattie rare ("regolamento sui medicinali orfani")⁵, che prevede soltanto incentivi per le case farmaceutiche.

L'obbligo sancito nel regolamento è integrato da altre misure, in particolare:

- un sistema di deroghe per i medicinali che è improbabile rechino beneficio ai bambini e un sistema di differimenti in relazione al calendario delle misure pediatriche da realizzare;
- un premio per il rispetto dell'obbligo: una proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare⁶;
- un premio specifico per i medicinali orfani: proroga di due anni dell'esclusiva di mercato rispetto ai 10 anni riconosciuti ai sensi del regolamento sui medicinali orfani;
- un nuovo tipo di autorizzazione denominata appunto autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico ("*paediatric use marketing authorisation*", abbreviato in PUMA), mirata a incentivare lo sviluppo di indicazioni per uso pediatrico per i medicinali non protetti da brevetto;
- un comitato di esperti, il comitato pediatrico (PDCO), in seno all'EMA;
- un sistema di consulenze scientifiche gratuite dell'EMA a favore del settore.

Inoltre, il regolamento promuove informazioni e una ricerca di elevata qualità attraverso altre misure, quali:

- una rete UE di reti di ricercatori e centri di sperimentazione che svolgono ricerca pediatrica (Enpr-EMA, rete europea per la ricerca pediatrica presso l'EMA);
- un inventario UE delle esigenze terapeutiche pediatriche;
- una banca dati pubblica degli studi pediatrici;
- l'obbligo per le case farmaceutiche di presentare qualsiasi studio pediatrico esistente in merito ai medicinali autorizzati, al fine di consentirne l'esame da parte delle autorità di regolamentazione.

Uno dei risultati indiscussi ottenuti dal regolamento consiste nell'aver attirato maggiore attenzione e maggiori investimenti finanziari sullo sviluppo dei medicinali pediatrici. Le case farmaceutiche sono state sostanzialmente costrette a creare delle infrastrutture pediatriche e a sviluppare competenze al fine di garantire adeguate capacità di ricerca in ambito pediatrico a sostegno dello sviluppo dei loro medicinali.

⁵ Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1).

⁶ Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sul certificato protettivo complementare per i medicinali (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 1).

Nel 2013 la Commissione ha pubblicato una prima relazione sull'impatto del regolamento e ha concluso che vi erano alcuni segnali promettenti di progresso⁷. Tuttavia, in tale occasione, ha constatato che, a causa della durata dello sviluppo dei medicinali, sarebbe stato necessario attendere non meno di 10 anni per ottenere una piena comprensione della situazione.

L'articolo 50, paragrafo 3, del regolamento impone alla Commissione di pubblicare una seconda relazione nel 2017. La seconda relazione deve valutare altresì se sia necessario apportare modifiche al regolamento.

3. PIÙ MEDICINALI PER I BAMBINI

I dati mostrano che il regolamento ha avuto ripercussioni notevoli sullo sviluppo di medicinali pediatrici nell'UE. Attualmente le case farmaceutiche considerano lo sviluppo di medicinali pediatrici come parte integrante dello sviluppo globale di medicinali, nonostante alcune di esse continuino a percepire la ricerca pediatrica come un obbligo normativo piuttosto che un obiettivo stabilito dalla casa farmaceutica.

Nel periodo 2007-2016 sono stati autorizzati oltre 260 nuovi medicinali per l'uso da parte di bambini (nuove autorizzazioni all'immissione in commercio e nuove indicazioni), la maggior parte dei quali è legata ai requisiti stabiliti dal regolamento. Il numero di piani d'indagine pediatrica (PIP) approvati supera i 1 000 nel 2017, di questi 131 sono stati completati alla fine del 2016. Si registra una chiara tendenza al rialzo nel numero di PIP completati, nell'ambito dei quali oltre il 60 % è stato finalizzato negli ultimi tre anni. Inoltre, le valutazioni da parte delle autorità competenti degli studi pediatrici iniziati prima dell'entrata in vigore del regolamento (articolo 45) hanno contribuito a consolidare le prove già esistenti e a integrare le informazioni sui medicinali con dati pediatrici.

Il confronto effettuato tra la situazione prima e dopo l'entrata in vigore del regolamento mostra un chiaro effetto positivo in termini di nuovi medicinali autorizzati. Lo stesso vale per i confronti a livello internazionale tra sistemi giuridici dotati di una legislazione specifica in ambito pediatrico e quelli che ne sono privi: i sistemi giuridici dotati di disposizioni legislative in vigore in materia presentano un numero significativamente maggiore di nuovi medicinali pediatrici.

L'analisi quantitativa summenzionata evidenzia chiari progressi. Anche i dati relativi a tali risultati sono in linea con le aspettative tenendo conto del fatto che l'introduzione di un medicinale sul mercato può richiedere fino a 10 anni, il che sottolinea il progressivo cambiamento messo in atto dal regolamento.

Allo stesso tempo, l'emissione di un'autorizzazione all'immissione in commercio o l'aggiunta di informazioni pediatriche alle autorizzazioni esistenti non si traduce automaticamente nella disponibilità immediata del medicinale per tutti i pazienti pediatrici dell'UE. Ciò può essere dovuto a decisioni di rimborso in sospeso a livello nazionale o ad abitudini di prescrizione in virtù delle quali i medici possono non passare direttamente a prescrivere medicinali di recente autorizzazione. In risposta a un'indagine

⁷ Relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio - Medicinali migliori per i bambini: dall'ideazione alla realtà - Relazione generale sulle esperienze acquisite a seguito dell'applicazione del Regolamento (CE) n. 1901/2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico [COM(2013) 443].

che ha contribuito a fornire informazioni per la preparazione della presente relazione⁸, la maggior parte dei partecipanti ha stimato che l'aumento dei medicinali disponibili fosse compreso tra il 5 % e il 10 %. In merito alle abitudini di prescrizione, il 58 % dei rispondenti ha affermato che i medici curanti prescrivono sempre più medicinali autorizzati in base alla loro indicazione autorizzata per i bambini, grazie al regolamento. Ciò dimostra una tendenza positiva, ma sottolinea anche una certa inerzia. La riduzione dell'uso *off-label* nei bambini non dipende in definitiva soltanto dall'esistenza di un maggior numero di medicinali pediatrici autorizzati, bensì anche dalla reale disponibilità e dall'effettiva somministrazione degli stessi ai malati.

In questo contesto, si rileva che spesso le case farmaceutiche optano per una distribuzione scaglionata dei nuovi medicinali, determinando così un conseguente ritardo del momento in cui il prodotto è finalmente disponibile in tutta l'UE. Ciò non può essere evitato del tutto, nonostante il regolamento includa diversi strumenti atti a garantire che, una volta completato il PIP e ricevuta l'autorizzazione del medicinale pediatrico, quest'ultimo venga immesso sul mercato. Ad esempio, il premio relativo al certificato protettivo complementare di cui all'articolo 36 sarà concesso solo se il prodotto è autorizzato in tutti gli Stati membri. L'articolo 33 contiene inoltre l'obbligo di immettere il prodotto sul mercato entro due anni dalla data dell'autorizzazione di una nuova indicazione pediatrica.

La disponibilità tempestiva di medicinali pediatrici può essere influenzata anche dal ritardato completamento degli studi pediatrici rispetto alla finalizzazione e all'autorizzazione del medicinale corrispondente per l'uso negli adulti. Il regolamento prevede disposizioni atte a differire l'avvio o il completamento di alcune o di tutte le misure contenute in un PIP (articolo 20) al fine di garantire che la ricerca sia condotta solo in condizioni di sicurezza, rispondenti alle norme etiche. Inoltre, tale differimento intende evitare il blocco o il ritardo dell'autorizzazione di medicinali per la popolazione adulta.

L'esperienza acquisita dimostra che il differimento è uno strumento ampiamente utilizzato. In pratica, quasi tutti i PIP per nuovi medicinali collegati allo sviluppo di un medicinale per adulti includono un differimento di una o più misure. In linea di principio il differimento è uno strumento utile e adeguato e non vi è alcuna prova del fatto che i requisiti pediatrici abbiano ritardato il trattamento delle domande relative a medicinali per adulti. Tuttavia, il comitato pediatrico ha accordato in alcuni casi differimenti molto lunghi. Ciò può causare frustrazione tra i medici e i pazienti, soprattutto se ciò significa che un medicinale pediatrico promettente sarà disponibile soltanto anni dopo l'ottenimento dell'autorizzazione del medicinale per adulti. Inoltre, l'esperienza mostra che l'arruolamento di pazienti per la sperimentazione pediatrica diventa più difficile se l'avvio di quest'ultima è ritardata fino a dopo l'autorizzazione del medicinale per adulti. I genitori potrebbero non cogliere il valore aggiunto dell'accettare che il loro figlio partecipi alla ricerca clinica se il medicinale per adulti può essere già impiegato nei bambini (*off-label*). In alcuni casi, i differimenti sono stati legati anche alla tardiva presentazione di un PIP. Nonostante si registri una tendenza al ribasso delle presentazioni tardive (attualmente pari al 10-20 %), in tali casi l'approvazione del differimento può richiedere un esame più approfondito al fine di evitare che tali presentazioni tardive avvengano a scapito di un rapido progresso delle terapie pediatriche.

⁸ Studio Technopolis, capitolo 5.

A fronte di questo contesto, l'EMA e il suo comitato pediatrico stanno attualmente riesaminando le pratiche attuate in passato per garantire coerenza ed evitare differimenti significativi. In considerazione dell'evoluzione scientifica, si può sostenere che accettare differimenti di lunga durata equivale a mettere in discussione il notevole beneficio terapeutico dello sviluppo del medicinale rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici. In questi casi, il valore aggiunto degli studi pediatrici potrebbe essere marginale. Inoltre, differimenti di lunga durata possono minare l'esecutività dei requisiti pediatrici e la disponibilità di qualsiasi premio, soprattutto se il differimento termina dopo la scadenza dei periodi di protezione per il medicinale.

4. MEDICINALI MIGLIORI PER I BAMBINI

Gli ultimi 10 anni hanno fatto registrare progressi notevoli nella disponibilità di medicinali pediatrici in taluni settori terapeutici grazie al regolamento. I settori della reumatologia e delle malattie infettive sono spesso citati come esempi eccellenti di ciò. Il significativo aumento di nuovi trattamenti per i bambini affetti da patologie reumatologiche a seguito del completamento dei PIP ha trasformato un settore precedentemente trascurato.

Al contempo, tali sviluppi positivi non seguono un piano strategico, ma sono spesso legati agli sviluppi nei mercati dei medicinali per adulti. Dato che il punto di partenza per la maggior parte dei PIP è un programma di ricerca e sviluppo per medicinali per adulti, il progresso nel settore pediatrico dipende dallo sviluppo di medicinali per adulti delle case farmaceutiche ed è influenzato dalle prospettive di proventi in un segmento di mercato specifico. Quando le esigenze per gli adulti o le aspettative del mercato si sovrappongono alle esigenze pediatriche, i bambini ne traggono beneficio direttamente. Tuttavia, vi è un numero considerevole di malattie che sono biologicamente diverse negli adulti e nei bambini, nel contesto delle quali il carico di malattia è diverso, o che esistono soltanto nei bambini. È nel caso di queste malattie che il meccanismo introdotto dal regolamento a volte si scontra con la realtà scientifica, clinica e di mercato.

Questo aspetto è un'arma a doppio taglio. Un esempio recente nel contesto del quale un'ondata di nuovi sviluppi di medicinali per adulti potrebbe rischiare di sovraccaricare il sistema è il diabete di tipo II; una malattia che è caratterizzata dalla sua sempre crescente prevalenza negli adulti fin dagli anni '80. Negli ultimi anni, molte case farmaceutiche si sono concentrate su questo settore terapeutico determinando un picco di attività e un flusso in evoluzione di nuovi prodotti. Tali ondate determinano, in parallelo, un aumento dei programmi di ricerca pediatrica, anche se, dal punto di vista delle esigenze terapeutiche, averne di meno potrebbe essere sufficiente, dato che il diabete di tipo II è comunque relativamente raro nei bambini. La mancata corrispondenza tra il carico di malattia a livello di adulti e di bambini può determinare altresì problemi di fattibilità nella conduzione delle sperimentazioni pediatriche poiché potrebbe semplicemente non esserci un numero sufficiente di giovani pazienti da arruolare negli studi PIP. Per ovviare a tali problemi è stato suggerito che le case farmaceutiche dovrebbero intraprendere una ricerca collaborativa per utilizzare meglio il limitato gruppo di pazienti disponibile. Tuttavia, le case farmaceutiche sono riluttanti, soprattutto se si tratta di sviluppi che possono riguardare prodotti di potenziale grande successo commerciale per adulti. Allo stesso tempo, il comitato pediatrico non è in grado di definire le priorità tra PIP per lo stesso settore terapeutico. Si verifica spesso una situazione paradossale senza soluzione nella quale soltanto i risultati delle sperimentazioni cliniche potrebbero informare il comitato pediatrico affinché quest'ultimo scelga i composti che potrebbero fornire i

risultati più promettenti nei bambini. Tuttavia, l'intervento del comitato pediatrico e l'approvazione di un piano d'indagine pediatrica avvengono solitamente prima che tali risultati siano disponibili, in quanto lo scopo di un PIP è proprio quello di individuare e concordare gli studi che devono essere condotti.

All'altra estremità della scala vi sono le malattie che sono specifiche unicamente della popolazione pediatrica, nel contesto delle quali lo sviluppo pediatrico dipende solitamente dalla decisione strategica di una casa farmaceutica di investire in questo settore, indipendentemente da qualsiasi programma in corso a favore degli adulti. Ciò vale in particolare per le malattie rare nei bambini, come il cancro pediatrico.

Rassicura il fatto che un'analisi dei PIP approvati mostra che essi coprono un'ampia gamma di settori terapeutici, nel contesto dei quali, la priorità è data a malattie infettive (12 %), oncologiche (10 %) ed endocrinologiche/metaboliche (9 %), senza che vi sia un settore specifico dominante. Nel complesso, ciò è un buon segno in quanto dimostra che le attività pediatriche coprono un'ampia gamma di malattie. Tuttavia, un elevato numero di PIP approvati non significa automaticamente che si avrà un elevato numero di PIP completati. Attualmente, le affezioni che presentano il maggior numero di PIP completati si registrano nei settori relativi a immunologia/reumatologia (14 %), malattie infettive (14 %), malattie cardiovascolari e vaccini (10 % ciascuno), laddove le malattie nel settore dell'oncologia e dell'endocrinologia/delle malattie metaboliche corrispondono soltanto al 7 % dei PIP completati. Inoltre, lo sviluppo in termini di PIP approvati e completati non corrisponde necessariamente al carico della malattia pediatrica, il che sottolinea il fatto che lo sviluppo dei medicinali pediatrici è spesso trainato dallo sviluppo di quelli per adulti. Le possibilità del regolamento di orientare le attività verso determinati settori terapeutici sono limitate. Il regolamento rappresenta un catalizzatore importante, tuttavia l'impatto qualitativo dipende comunque dalle forze di mercato, dai fattori che trainano la crescita e da considerazioni strategiche delle case farmaceutiche.

Nella discussione in merito alle esigenze pediatriche, spesso l'oncologia pediatrica è utilizzata come studio di casi di progressi insufficienti in un settore nel quale si registra un'elevata esigenza pediatrica non soddisfatta. Sebbene il cancro sia raro nei bambini, tale patologia rappresenta comunque la principale causa di morte per malattia dopo la prima infanzia, nonostante il miglioramento dei tassi di sopravvivenza per taluni tipi di cancro negli ultimi decenni.

Spesso la discussione in merito all'oncologia pediatrica è legata al concetto di "deroga" di cui all'articolo 11 del regolamento che prevede che, in circostanze specifiche, si possa derogare all'obbligo di un PIP per determinati medicinali o classi di medicinali. Ciò accade se è probabile che un medicinale sia inefficace o pericoloso per i bambini o non offra un significativo vantaggio terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti. Si deroga a tale obbligo anche nel caso in cui la malattia o l'affezione che il medicinale si propone di trattare si verificano soltanto negli adulti.

Tale deroga ha l'obiettivo di evitare ricerche inutili o persino non etiche, nonché di inquadrare correttamente la portata degli obblighi, ed è considerata essere uno strumento appropriato. Nel periodo 2007-2016, l'EMA ha concesso talune deroghe per classi di medicinali e 486 deroghe per un prodotto specifico per l'uso di un medicinale nel contesto di una o più affezioni. Tuttavia, sebbene sia di norma opportuno concedere deroghe per gli studi pediatrici nel caso in cui la malattia bersaglio non esista nei bambini, non si esclude che il composto possa comunque apportare benefici ai bambini, anche se in relazione a un'affezione diversa. Ad esempio, sebbene numerosi tumori

pediatrici condividano analogie biologiche con i tumori riscontrati negli adulti, il cancro nei bambini colpisce organi diversi e i tumori pediatrici sono quindi solitamente considerati come affezioni distinte. Di conseguenza, una casa farmaceutica può avere diritto a una deroga anche se il meccanismo di azione del composto sviluppato per gli adulti e il suo bersaglio molecolare possono essere altresì efficaci nel trattamento di taluni tipi di tumori pediatrici.

Negli ultimi anni si è registrato un aumento del numero di medicinali innovativi per il cancro negli adulti lanciati sul mercato, con alcuni farmaci "first in class", capostipi di nuove categorie terapeutiche, aspetto questo che ha offerto opzioni migliori di trattamento e ha migliorato i risultati riscontrati nei pazienti, oltre ad aver portato a tassi di sopravvivenza più lunghi. Attualmente, i trattamenti per il cancro rappresentano la categoria più ampia di medicinali nuovi, anche in considerazione del loro potenziale in termini di introiti, e si prevede che continueranno a trasformare il contesto terapeutico⁹.

Circa un quarto di tutti i medicinali attualmente in fase di sviluppo avanzato sono terapie per il cancro. Un indicatore del continuo elevato interesse per lo sviluppo di medicinali contro il cancro è costituito altresì dal regolamento sui medicinali orfani, nel contesto del quale le terapie anticancro appartengono alle affezioni orfane qualificate più di frequente, aspetto questo che rivela una tendenza verso medicinali più mirati¹⁰. Tuttavia, il ritmo di avanzamento registrato in relazione alle terapie per adulti non trova finora corrispondenza nei pazienti pediatrici. In alcuni tumori pediatrici, i medicinali più usati, quand'anche esistano, risalgono agli anni '90.

Al tempo stesso, il regolamento ha avuto un impatto e ha consentito l'autorizzazione di nuovi medicinali contro il cancro. Sono stati completati sette sviluppi nel contesto dei PIP e ciò ha offerto opzioni di trattamento per il glioma ad alto grado di malignità, il rhabdomyosarcoma, l'astrocitoma e la leucemia linfoblastica acuta.

Il numero di PIP approvati per i medicinali antitumorali (68) che coprono più di 30 diversi meccanismi di azione rappresenta una promessa di ulteriori miglioramenti in futuro. Alcuni di questi PIP si basano sul principio del meccanismo di azione, vale a dire che anche qualora la casa farmaceutica avesse potuto potenzialmente ricorrere a una deroga, essa si è invece impegnata nella ricerca pediatrica in considerazione del potenziale beneficio del composto nel trattamento dei tumori infantili.

Un fattore che contribuisce a far sì che le case farmaceutiche si assumano tali impegni può essere ricondotto a effetti secondari del regolamento, il quale, per definizione, ha incoraggiato le case farmaceutiche a rafforzare la loro competenza nello sviluppo di medicinali pediatrici. Ciò potrebbe avere influenzato le decisioni strategiche delle case farmaceutiche a favore della copertura delle esigenze pediatriche, in particolare tramite l'impiego di progetti innovativi di sperimentazione, come ad esempio sperimentazioni tipo "*basket trial*", mediante le quali un composto viene testato in relazione a vari tipi di cancro in modo da consentire una selezione precoce informata degli sviluppi più

⁹ QuintilesIMS Institute, *Outlook for global medicines through 2021*, dicembre 2016.

¹⁰ Documento di lavoro dei servizi della Commissione europea, *Inventory of Union and Member States incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products*, SWD(2015) 13.

promettenti. Inoltre, l'UE mette a disposizione finanziamenti mirati per la ricerca sul cancro, anche attraverso il suo Fondo europeo per gli investimenti strategici¹¹.

I risultati di cui sopra sono contrastanti, il che ha portato alcuni a sostenere un maggiore ricorso al principio del meccanismo di azione e modifiche legislative al concetto di deroga al fine di costringere le case farmaceutiche a investire maggiormente nello sviluppo di medicinali per i tumori pediatrici. Tuttavia, ciò potrebbe influire sulla prevedibilità del campo di applicazione di un PIP e può condurre le case farmaceutiche a riconsiderare lo sviluppo generale del medicinale.

Nel 2015 l'EMA ha riesaminato la sua decisione in merito alle deroghe per classi di medicinali alla luce del principio del meccanismo di azione, limitandone di conseguenza il campo di applicazione. Questo approccio può contribuire al coinvolgimento delle case farmaceutiche che sviluppano medicinali antitumorali. Qualora tali case farmaceutiche intendano comunque ricorrere a una deroga devono giustificare tale scelta presentando una domanda diretta al comitato pediatrico (tramite una deroga per un prodotto specifico). Il processo consente alla discussione diretta di evidenziare il potenziale pediatrico, nonostante tale domanda di deroga. Inoltre, esso costringerà le case farmaceutiche a contattare il comitato in una fase precoce dello sviluppo per ottenere certezza in merito ai requisiti previsti dal regolamento. Non è ancora stato possibile osservare gli effetti di tale riesame delle deroghe per classi di medicinali in quanto il periodo transitorio di tre anni deve ancora scadere; tuttavia, tale approccio può consentire una migliore partecipazione da parte delle case farmaceutiche, anziché assoggettarle a norme di legge.

Inoltre, non è ancora del tutto chiaro il motivo per cui le case farmaceutiche si astengono dal cogliere i vantaggi del regolamento sui medicinali orfani per i tumori pediatrici in maniera analoga a quanto esse hanno fatto per i tumori negli adulti. Un numero notevole di nuovi medicinali antitumorali per adulti prospera grazie allo stimolo fornito dal regolamento sui medicinali orfani, tuttavia ciò non trova corrispondenza per i tumori pediatrici, nonostante tutte queste malattie si qualificano come rare secondo il significato del termine stabilito nel contesto del regolamento sui medicinali orfani.

5. AVANZAMENTO DEGLI SVILUPPI DI MEDICINALI ESCLUSIVAMENTE PER USO PEDIATRICO

L'impatto positivo del regolamento e il cambiamento culturale che ha stimolato sono maggiormente visibili nell'integrazione dello sviluppo di medicinali pediatrici nello sviluppo globale di nuovi medicinali. Risulta invece meno evidente nello sviluppo di medicinali esclusivamente per uso pediatrico, che non derivano da un progetto relativo a medicinali per adulti, bensì da un progetto nel contesto del quale una casa farmaceutica mira a sviluppare un medicinale destinato esclusivamente ai bambini per una particolare malattia pediatrica.

I dati disponibili non forniscono prove sufficienti per poter trarre una conclusione definitiva. Alcuni sostengono che per i medicinali destinati esclusivamente all'uso nei bambini il processo relativo al PIP aggiunga un ulteriore livello di complessità allo sviluppo di tali prodotti, potenzialmente prolungando i tempi necessari per tale sviluppo.

¹¹ https://ec.europa.eu/commission/news/investment-plan-europe-eib-grants-financing-apeiron-2017-aug-28_it.

Nonostante l'EMA e il comitato pediatrico possano comunque fornire orientamenti utili, garantendo in futuro uno sviluppo che copra tutte le sottopopolazioni pediatriche pertinenti, l'impatto è meno significativo rispetto agli sviluppi basati sui medicinali per adulti. Detto questo, quanto meno negli anni iniziali di applicazione del regolamento, le case farmaceutiche possono aver dato la priorità a progetti relativi a medicinali pediatrici collegati allo sviluppo di medicinali per adulti piuttosto che ai progetti dedicati esclusivamente ai medicinali per i bambini, al fine di garantirne un tempestivo completamento. Sebbene ciò possa cambiare nel tempo, in particolare nel contesto delle malattie pediatriche rare, pare necessario comprendere meglio le ripercussioni combinate del regolamento sui medicinali orfani e del regolamento pediatrico, nonché le loro modalità di interrelazione, al fine di valutare il valore aggiunto di tali strumenti legislativi nel contesto delle malattie di natura esclusivamente pediatrica.

Esiste una categoria di sviluppi di medicinali esclusivamente per uso pediatrico nell'ambito dei quali il regolamento cerca di generare un interesse specifico, tuttavia finora senza successo. Il regolamento ha introdotto la nozione di autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (PUMA). L'obiettivo principale delle autorizzazioni all'immissione in commercio per uso pediatrico (articolo 30) consiste nello stimolare la ricerca relativa a composti esistenti non protetti da brevetto e/o nel contribuire a trasformare l'uso noto *off-label* in un uso autorizzato più sicuro e meglio definito attraverso l'autorizzazione all'immissione in commercio. Una volta concessa, un'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico garantisce al produttore un periodo di dieci anni di protezione della commercializzazione durante il quale non possono essere immessi sul mercato medicinali generici corrispondenti.

Ad oggi sono state concesse solo tre autorizzazioni all'immissione in commercio per uso pediatrico. Tale valore è nettamente inferiore ai livelli attesi, considerando che i finanziamenti dell'UE destinati a tale scopo concessi dal programma FP7 sono stati concessi per diversi anni in relazione a medicinali non protetti da brevetto. Nonostante l'EMA abbia approvato più di 20 PIP in vista della presentazione di un'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico, non vi sono certezze in merito a quanti di essi potranno mai essere completati e portare alla commercializzazione di un nuovo prodotto.

Nel tentativo di creare ulteriore interesse, nel 2014 la Commissione e l'EMA hanno chiarito che un PIP per un'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico non deve necessariamente coprire tutte le fasce d'età; tuttavia, finora, l'impatto è stato limitato. Sebbene ciò possa consentire alle case farmaceutiche di concentrare la loro ricerca sulle sottopopolazioni pediatriche più pertinenti, tale specificazione rischia di ridurre ulteriormente la popolazione alla quale i medicinali sono destinati e i potenziali proventi.

Il concetto di autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico si scontra con problemi simili come qualsiasi programma inteso a incoraggiare le case farmaceutiche a investire in ricerche supplementari relative a composti noti, presenti sul mercato da molto tempo (riposizionamento). Le case farmaceutiche che sviluppano medicinali temono che l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico non impedirà ai medici di continuare a prescrivere medicinali concorrenti con la medesima sostanza attiva, ma autorizzati per altre indicazioni (pur se privi di indicazione medica riconosciuta all'uopo) a prezzi inferiori, né la sostituzione del medicinale specifico con forme più economiche a livello delle farmacie. Inoltre, in genere, i soggetti

pagatori dei sistemi sanitari nazionali sono riluttanti a riconoscere un prezzo più elevato a questi prodotti.

Dato l'attuale numero limitato di autorizzazioni concesse all'immissione in commercio per uso pediatrico, non è possibile verificare se tali rischi siano dimostrati, né il valore economico del premio relativo a dette autorizzazioni. Nonostante i dati disponibili dimostrino che i medicinali autorizzati tramite le autorizzazioni all'immissione in commercio per uso pediatrico hanno ottenuto decisioni di rimborso positivo in numerosi Stati membri e rappresentano dei casi aziendali di successo, potrebbe trattarsi semplicemente dell'eccezione che conferma la regola, in parte sostenuta dalle specificità dei medicinali in questione, piuttosto che dalla sola nozione di autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico.

Ciò dimostra che il successo commerciale di una siffatta autorizzazione è influenzato da fattori complessi che difficilmente possono essere affrontati a livello UE. Tali fattori riguardano infatti il processo decisionale a valle che si svolge a livello nazionale, che non rientra nel campo di applicazione del diritto dell'Unione. Gli incentivi concessi da disposizioni legislative non possono compensare il successo economico. Sono pervenuti suggerimenti secondo i quali un'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico potrebbe essere efficace nei casi in cui è richiesta una formulazione o una forma di dosaggio specifiche per i bambini; tuttavia, sebbene questa ipotesi possa essere valida da un punto di vista teorico, l'esperienza dimostra che il riconoscimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico non esclude completamente la possibilità che i medici continuino a prescrivere medicinali non adattati ai bambini.

6. I COSTI DEI MEDICINALI PEDIATRICI

Il regolamento pone un ulteriore onere in capo alle case farmaceutiche chiedendo loro di svolgere ricerche pediatriche, che le stesse avrebbero potuto altrimenti non intraprendere. Richiede inoltre investimenti supplementari e il controllo della conformità. Tuttavia, il regolamento associa tale obbligo a un sistema di premi in maniera da consentire alle case farmaceutiche di recuperare i costi supplementari, sostenuti inizialmente a causa di detto obbligo, attraverso periodi di protezione prolungati. A questo proposito, il sistema dell'UE differisce da quello statunitense nell'ambito del quale i requisiti pediatrici imposti dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense non sono legati a premi, ad eccezione di quelli nell'ambito dei quali una casa farmaceutica si impegna volontariamente nello svolgimento di ricerche supplementari a fronte di una corrispondente "*Written Request*" (richiesta scritta) da parte dell'FDA.

Il premio diventa disponibile non appena il PIP viene completato e i suoi risultati si riflettono in una corrispondente autorizzazione all'immissione in commercio. La casa farmaceutica ha diritto al premio anche se alla fine i risultati degli studi pediatrici non sostengono un uso pediatrico del composto, in quanto detto premio mira a compensare la ricerca in quanto tale e non un esito specifico della stessa. Il regolamento distingue tra due premi principali, il premio relativo al certificato protettivo complementare (CPC) e il premio per i medicinali orfani. Detti premi si escludono a vicenda e hanno scopi diversi, tuttavia hanno entrambi l'effetto di ritardare l'immissione sul mercato di prodotti concorrenti. Di conseguenza, i proventi supplementari garantiti dai premi sono in definitiva coperti dai soggetti pagatori dei sistemi sanitari nazionali e/o dai pazienti, in

quanto la società non beneficia di una maggiore concorrenza e di prezzi inferiori per la durata della proroga del periodo di esclusiva.

A norma dell'articolo 36 del regolamento, la casa farmaceutica può ottenere una proroga di sei mesi della durata del certificato protettivo complementare. I certificati protettivi complementari costituiscono un diritto autonomo *sui generis* legato all'esistenza di un brevetto di base e compensano il titolare di un tale brevetto per i lunghi periodi di tempo necessari per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio durante i quali il proprietario del brevetto non può sfruttare commercialmente detto brevetto. Di conseguenza, il certificato protettivo complementare conferisce una posizione simile a quella di un diritto di brevetto per un arco di tempo di durata variabile (da zero a un massimo di cinque anni). È questo il periodo che sarà prolungato tramite il premio del certificato protettivo complementare o che può essere trasformato in positivo se precedentemente era negativo¹². È interessante notare che il legislatore ha scelto un sistema di premi esterno legato allo status in termini di brevetto di un medicinale rispetto al sistema di premi specifico del settore farmaceutico della protezione dei dati conforme alle normative.

Il premio per i medicinali orfani (articolo 37) consiste nella proroga di due anni aggiuntivi del periodo di esclusiva per la commercializzazione del medicinale orfano, che sarà quindi pari a 12 anni. Una delle ragioni che hanno portato all'introduzione di un premio specifico per i medicinali orfani è stato il fatto che, all'epoca della discussione della proposta legislativa relativa al regolamento, la maggioranza dei medicinali qualificati come orfani non era protetta da brevetto. Di conseguenza, è stato ritenuto opportuno prevedere un premio alternativo in maniera da garantire che anche i produttori di medicinali orfani possano avere accesso a una compensazione.

Il sistema del regolamento si fonda sull'ipotesi secondo la quale i medicinali che rientrano nell'applicazione del requisito del PIP, una volta completato lo sviluppo del medicinale pediatrico, siano idonei a ricevere il premio. Tuttavia, in realtà non tutte le case farmaceutiche sono state in grado di ottenere un premio. Dai dati emerge che ad oggi soltanto il 55 % dei PIP completati ha beneficiato di un premio. La maggior parte di tali premi ha assunto la forma di una proroga del certificato protettivo complementare. In alcuni casi è stato concesso il periodo di esclusiva di mercato di un medicinale orfano. Nonostante si preveda un aumento della percentuale di prodotti che beneficeranno del premio nel corso del tempo, poiché le case farmaceutiche stanno iniziando a pianificare meglio e con anticipo la loro ricerca in ambito pediatrico, è improbabile che il tasso di successo raggiunga il 100 %.

6.1. Il premio relativo al certificato protettivo complementare

Spesso la proroga del certificato protettivo complementare è considerata il premio più prezioso. Fino alla fine del 2016 sono stati più di 40 i medicinali che hanno beneficiato del premio relativo al certificato protettivo complementare e le case farmaceutiche che hanno presentato domanda per i certificati corrispondenti a livello nazionale. Negli ultimi 10 anni il numero di proroghe concesse per il certificato protettivo complementare (più di 500) mostra che le case farmaceutiche ricevono regolarmente il premio dall'ufficio

¹² Corte di giustizia europea nella causa C-125/10 Merck Sharp & Dohme contro Deutsches Patent- und Markenamt, ECLI:EU:C:2011:812.

brevetti nazionale al quale presentano domanda. Ciò indica che il sistema di conferimento del premio funziona.

Allo stesso tempo, il ricorso a un sistema di premi esterno legato a un altro strumento giuridico determina complicazioni e inefficienze. Ad esempio, i certificati protettivi complementari sono titoli nazionali, il che significa che le proroghe devono essere ottenute rivolgendosi all'ufficio brevetti nazionale in ciascuno Stato membro nel quale esiste un CPC e, di conseguenza, alcuni ritengono che tale procedura sia eccessivamente complessa.

Inoltre, il deposito della domanda di proroga del CPC deve avvenire due anni prima della scadenza del certificato stesso. In alcuni casi, ciò ha fatto sì che le case farmaceutiche non hanno potuto ottenere il premio in quanto non sono riuscite a completare il PIP in tempo. D'altro canto, tale scadenza stimola le case farmaceutiche a velocizzare il completamento della ricerca pediatrica e assicura che i concorrenti che producono medicinali generici siano a conoscenza, con sufficiente anticipo, di qualsiasi proroga del periodo di protezione che possa influenzare il lancio sul mercato di medicinali generici.

Il regolamento relativo al certificato protettivo complementare è attualmente oggetto di una valutazione che è stata avviata dalla Commissione per esaminare l'utilità dello strumento¹³. I risultati e le conseguenze di detta valutazione per il futuro del sistema del certificato protettivo complementare non sono ancora noti, ma si prevede lo saranno nei prossimi mesi. Qualsiasi modernizzazione o riadattamento può affrontare alcune inefficienze del sistema del certificato protettivo complementare, ma può altresì avere un impatto diretto sul funzionamento del sistema di premi per i medicinali pediatrici e, quindi, sul regolamento stesso. Di conseguenza è importante prendere in considerazione i risultati di tale valutazione nel contesto di qualsiasi decisione politica relativa al regolamento.

Il valore monetario dei premi relativi al certificato protettivo complementare dipende in gran parte dagli introiti globali che un determinato medicinale apporta nel periodo in cui lo stesso è protetto da un CPC. La concorrenza dei medicinali generici sarà ritardata per il medicinale nel suo complesso (incluso il suo uso per gli adulti), garantendo al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio un ulteriore periodo di proventi elevati. Storicamente, tale periodo corrisponde al picco delle vendite. Tuttavia, le nuove tendenze di mercato possono portare a una riduzione dei tempi di redditività. La posizione di mercato di un medicinale può subire diminuzioni nel corso del tempo a causa dell'ingresso sul mercato di nuovi prodotti innovativi nella stessa classe terapeutica.

Per stimare il beneficio economico derivante alle case farmaceutiche da questo premio è necessario innanzitutto stabilire i costi legati alla regolamentazione sostenuti dalle case farmaceutiche per soddisfare i requisiti imposti per un PIP. Secondo uno studio esterno commissionato dalla Commissione¹⁴ i costi complessivi del regolamento per l'intero settore sono stimati ammontare a 2,1 miliardi di EUR l'anno. Questo dato risulta da un'estrapolazione basata su 85 PIP reali. I costi complessivi di ricerca e sviluppo ammontano in media a 18,9 milioni di EUR per ciascun PIP, laddove ogni piano include una media di tre studi clinici. Oltre a ciò, le case farmaceutiche sostengono spese generali

¹³ DG GROW, *Optimising the Internal Market's industrial property legal framework relating to supplementary protection certificates (SPC) and patent research exemptions*, 16.2.2017.

¹⁴ Studio Technopolis, capitolo 2.

pari a circa 720 000 EUR in relazione al deposito della presentazione iniziale di un PIP e per le successive modifiche.

Nonostante tali medie si basino su una dimensione del campione relativamente affidabile, non è possibile escludere completamente i rischi di sovrastima o sottostima. Inoltre, le stime basate sulle medie fanno sì che vi siano scostamenti, in particolare sui costi per le sperimentazioni cliniche (fase II e fase III), che rappresentano la quota maggiore dei costi di ricerca e sviluppo¹⁵. Si desume tuttavia da tali dati che i costi supplementari sostenuti dal settore in conseguenza del regolamento comportino soltanto un limitato aumento dei costi totali di sviluppo dei medicinali.

Al fine di confrontare tali costi con il valore del premio per il certificato protettivo complementare è stata realizzata un'analisi specifica di otto medicinali. Tale selezione di medicinali comprende prodotti che hanno ottenuto proroghe del CPC e perso la loro protezione prima della fine del 2014. La dimensione del campione è chiaramente piuttosto ridotta, in quanto soltanto una frazione di prodotti con PIP completati ha già perso i diritti di esclusiva e fornisce quindi dati in merito all'impatto su tale perdita di proventi. Sebbene sia necessario interpretare con cautela i dati per tali medicinali, dato che le case farmaceutiche possono avere dato la priorità nei primi anni ai medicinali con il rendimento stimato più elevato in termini di investimenti risultante dalla proroga del CPC, detti dati forniscono qualche spunto interessante sul valore economico del premio confrontando i proventi effettivi con la proroga del certificato rispetto agli introiti ipotetici in assenza di tale proroga.

I dati mostrano che il calo dei prezzi dei medicinali di marca inizia spesso nel primo trimestre dopo la perdita dell'esclusiva, ma ha una portata limitata (fino al 20 %), prima di calare ulteriormente. Si registrano differenze significative tra i vari medicinali e i diversi paesi, probabilmente legate alla competitività dello specifico mercato terapeutico e/o alle politiche nazionali atte a stimolare la sostituzione con medicinali generici, aspetto questo che determina un'elevata variazione del valore economico della proroga del CPC espressa come percentuale del totale dei proventi (compresa tra il 10 % e il 93 %). Nel complesso, il valore economico rettificato del premio relativo al certificato protettivo complementare per gli otto medicinali in questione ammonta a 926 milioni di EUR, con introiti particolarmente orientati verso alcuni prodotti di grande successo inclusi nel campione.

Nonostante tale dato possa essere confrontato con i costi medi di ricerca e sviluppo per ciascun PIP (18,9 milioni), un approccio più dettagliato può concentrarsi su un rapporto costo-beneficio basato sul medicinale per gli otto sviluppi in questione. Ciò significa confrontare i benefici previsti per la società e la salute dei bambini derivanti dallo sviluppo attuato del medicinale pediatrico con i costi per la società risultanti dalla rendita di monopolio supplementare ottenuta dalla casa farmaceutica tramite il sistema di premi.

Tale confronto ha natura esplorativa, in quanto deve assegnare un valore monetario all'impatto positivo in termini di miglioramento del trattamento per i bambini e alla riduzione dell'uso *off-label*, nonché alle potenziali reazioni avverse dei medicinali. Sulla base di un modello sviluppato nel contesto dello studio economico, due degli otto medicinali considerati mostrano un rapporto costo-beneficio marcatamente favorevole per i sistemi sanitari se calcolato su un periodo di 10 anni, vale a dire i benefici per la

¹⁵ Studio Technopolis, capitolo 2.2.

società e la sanità in termini monetari superano i costi aggiuntivi dovuti alla rendita di monopolio supplementare. Tutti gli altri medicinali presentano un rapporto costo-beneficio negativo nel corso di un periodo di 10 anni, soprattutto quelli per i quali il completamento del PIP non ha portato a una nuova indicazione pediatrica. Nonostante sia comunque utile sapere con certezza che un medicinale per adulti non dovrebbe essere utilizzato per i bambini, il valore economico di tale informazione è molto più esiguo se confrontato con i medicinali che forniscono nuove alternative di trattamento per i pazienti pediatrici.

Potrebbe tuttavia essere necessario rettificare tali risultati basati sul prodotto nel caso di quei medicinali che hanno dovuto rispettare l'obbligo del PIP, ma non sono stati in grado di ottenere un premio nel periodo in questione (intorno al 45 %). Tali progetti hanno reso disponibili informazioni pediatriche preziose senza che la società abbia contribuito con una rendita di monopolio supplementare ai costi sostenuti. Se tali medicinali vengono inclusi nell'equazione, i risultati migliorano ma il rapporto costo-beneficio rimane comunque negativo.

Inoltre, il regolamento può avere ricadute a livello economico dovute a investimenti supplementari in ricerca e sviluppo a favore di medicinali nuovi e migliorati, i quali a loro volta provocano ulteriori investimenti e contribuiscono alla creazione di posti di lavoro, alla crescita e un'attività innovativa in settori diversi. Un tasso di rendimento stimato in maniera più conservativa a partire da un investimento annuo di 2,1 miliardi di EUR nel settore della ricerca e dello sviluppo pediatrici potrebbe portare, dopo 10 anni, a un rendimento complessivo per la società di circa 6 miliardi di EUR¹⁶. Tale rendimento stimato per la società è notevolmente superiore al valore economico della proroga del certificato protettivo complementare, aspetto questo che suggerisce che, in termini monetari, i benefici generati dal regolamento per la società superino i costi della rendita di monopolio supplementare.

6.2. Il premio per i medicinali orfani

Finora sette prodotti hanno ottenuto il premio per i medicinali orfani consistente in due anni supplementari di esclusiva di mercato. Il primo premio assegnato a tali medicinali è stato concesso nel 2014. Tuttavia, in alcuni casi le case farmaceutiche hanno rinunciato volontariamente alla designazione di "medicinale orfano" in maniera da rendere il loro prodotto idoneo al premio per il certificato protettivo complementare. Ciò può essere spiegato dal fatto che il premio relativo al CPC protegge l'intera famiglia di prodotti relativa a un composto specifico nel contesto di diverse indicazioni terapeutiche, mentre il premio per i medicinali orfani si limita alla protezione dell'uso come medicinale orfano. Di conseguenza, se i medicinali sono associati ad affezioni sia comuni sia rare, i proventi derivanti da una proroga di 6 mesi del CPC potrebbero essere superiori rispetto a quelle di due anni supplementari di esclusiva di mercato per l'affezione orfana.

Un fattore che contribuisce a tale situazione può essere il fatto che sempre più medicinali orfani di recente autorizzazione sono brevettati (attualmente più del 90%); questo aspetto è positivo, in quanto dimostra che il sistema messo a disposizione dal regolamento sui medicinali orfani attrae prodotti innovativi basati su nuove ricerche. D'altro canto, ciò indica una debolezza del premio riconosciuto ai medicinali orfani, che è principalmente orientato verso medicinali non brevettati e non dispone di una

¹⁶ Studio Technopolis, capitolo 6.

flessibilità integrata tale da consentire alle case farmaceutiche di mantenere lo status di "orfano" del medicinale, spingendole a optare per il premio relativo al certificato protettivo complementare.

In questa fase e senza ulteriori studi, non è possibile stimare il valore economico del premio per i medicinali orfani sulla base di un campione di dimensioni analoghe a quanto visto per il premio per il CPC, dato che la maggior parte dei medicinali è ancora soggetta a protezione. Di conseguenza, non è possibile analizzare l'impatto effettivo della perdita di esclusiva sui proventi. Ad esempio, non esiste alcuna garanzia del fatto che in futuro i medicinali generici entrino nel mercato con la stessa velocità dei medicinali non orfani o che vi entrino affatto, in considerazione della rarità della malattia e delle dimensioni esigue del mercato pertinente. Tuttavia, per la stima del valore economico, si potrebbe utilizzare un modello economico simile a quello dell'approccio impiegato per il calcolo del premio per il certificato protettivo complementare, laddove la differenza principale risiede nel fatto che il ritardo è di due anni anziché di sei mesi.

7. ATTUAZIONE MIGLIORATA

Il regolamento attribuisce all'EMA e al comitato pediatrico la competenza principale nella gestione dei PIP, dei differimenti e delle deroghe. Di conseguenza, l'EMA svolge un ruolo fondamentale nel contesto dell'attuazione del regolamento. Sono stati compiuti sforzi per trarre insegnamenti dai primi anni di attuazione e per semplificare i pareri sui PIP in maniera da ridurre la necessità di modifiche, qualora si tratti di modifiche non rilevanti da apportare al programma. Tali sforzi hanno contribuito a ridurre il rapporto complessivo delle modifiche anche se i dati mostrano che in media un PIP è stato modificato almeno una volta. Le principali cause più comuni sono i calendari (43 %) o il numero di bambini arruolati in uno studio (14 %).

Inoltre, la revisione degli orientamenti della Commissione relativi al formato e al contenuto dei piani d'indagine pediatrica svolta nel 2014¹⁷ ha introdotto misure per razionalizzare il processo di approvazione dei piani. Nel 2015 l'EMA ha pilotato delle riunioni preliminari di interazione con le case farmaceutiche per consentire l'integrazione delle esigenze pediatriche nelle fasi iniziali dello sviluppo dei medicinali. Sulla base di questa esperienza, si sta attualmente rivedendo il concetto di impegno nelle discussioni relative allo sviluppo focalizzato sul progetto in maniera da consentire la discussione sulle tempistiche appropriate e l'integrazione delle misure pediatriche nel contesto dello sviluppo complessivo.

Garantire la discussione in merito ai prodotti e lo scambio di conoscenze tra i vari comitati e gruppi di lavoro nel contesto dei rispettivi mandati è un aspetto essenziale della funzione di coordinamento dell'EMA. Nel settore dello sviluppo pediatrico, ciò riguarda in particolare l'impegno del comitato pediatrico a collaborare con altri comitati scientifici o gruppi di lavoro consultivi. Sono attualmente in corso attività di miglioramento continuo atte a consentire tale collaborazione.

¹⁷ Comunicazione della Commissione - Orientamenti relativi al formato e al contenuto delle domande di approvazione o di modificazione di un piano di indagine pediatrica e delle richieste di deroga o di differimento nonché alle modalità relative allo svolgimento della verifica della conformità e ai criteri per la valutazione di studi importanti (GU C 338 del 27.9.2014, pag. 1).

Al fine di rafforzare la cooperazione tra le regioni, nel 2007 è stato istituito un forum di discussione per lo scambio regolare di informazioni, principalmente tramite teleconferenze ("cluster pediatrico"); tale forum comprende membri della FDA statunitense e dell'EMA. Da allora al cluster hanno aderito in qualità di osservatore la giapponese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Health Canada e l'australiana Australian Therapeutic Goods Administration (TGA). Nel 2013, l'EMA e la sua controparte statunitense hanno lanciato i cosiddetti "*common commentaries*" (commentari comuni) sui piani di sviluppo di medicinali pediatrici presentati sia all'EMA sia alla FDA e che sono quindi in fase di riesame da parte di entrambe le agenzie. Pur essendo informali e non vincolanti, tali commentari e discussioni tra le due agenzie hanno contribuito ad allineare i pareri e ad evitare requisiti contraddittori sul programma di sviluppo di medicinali pediatrici.

Tuttavia, rimane una sfida per l'EMA e il comitato pediatrico, nonché per le case farmaceutiche, tenere conto di aspetti chiave dello sviluppo dei medicinali quando alcune informazioni non sono ancora note e quando le discussioni si basano ancora su ipotesi e su dati scarsi. Ciò vale soprattutto in considerazione del fatto che uno degli obiettivi dei piani di sviluppo di medicinali pediatrici è quello di creare la certezza del diritto in merito alle aspettative delle autorità di regolamentazione nei confronti delle case farmaceutiche. D'altro canto, soltanto la pianificazione precoce rende possibile l'integrazione senza soluzione di continuità dello sviluppo di medicinali pediatrici in quello dei medicinali in generale, anziché lasciare che tale sviluppo si aggiunga in un secondo momento. In linea di principio, ciò dovrebbe portare altresì a una ricerca e a uno sviluppo più efficienti (in termini di costi) in quanto consente, ad esempio, di considerare l'integrazione di pazienti pediatrici (ad esempio gli adolescenti) nelle sperimentazioni rivolte agli adulti e nella pianificazione iniziale dello sviluppo della formulazione, riducendo così i costi complessivi di sviluppo.

8. MAGGIOR NUMERO DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE CONDOTTE SULLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Il regolamento mira a garantire la generazione di prove relative alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia dei medicinali prima che un medicinale venga impiegato per i bambini. Ciò significa che devono essere svolte più ricerche cliniche sui bambini prima che venga concessa l'autorizzazione dei medicinali. I dati disponibili mostrano un notevole aumento. La percentuale di sperimentazioni cliniche presenti nella banca dati europea sulla sperimentazione clinica EudraCT che includono i bambini è aumentata del 50 % nel periodo 2007-2016 passando da 8,25 % a 12,4 %. Inoltre, è stato registrato un notevole aumento della ricerca in relazione a sottopopolazioni pediatriche precedentemente trascurate. Prima del regolamento la ricerca sui neonati era pressoché inesistente nel contesto dello sviluppo di medicinali.

In generale, la normativa UE è ben strutturata per garantire che la ricerca pediatrica sia scientificamente valida ed eticamente affidabile. Tali aspetti non vengono presi in considerazione soltanto dal comitato pediatrico dell'EMA nella sua valutazione dei PIP, bensì anche dai comitati etici nazionali e dalle autorità di regolamentazione che sono competenti per l'autorizzazione delle singole sperimentazioni cliniche.

Il regolamento ha incentivato la discussione tra esperti in merito alla progettazione ottimale delle sperimentazioni pediatriche. Ciò include iniziative legate allo scambio di buone prassi e allo sviluppo di nuovi orientamenti scientifici. Un fattore che ha

contribuito a ciò è stata la creazione di una rete di reti di ricerca presso l'EMA (Enpr-EMA),¹⁸ la quale, grazie al successo del suo lavoro, si è ora estesa oltre i confini dell'Europa, includendo l'iscrizione di reti nazionali e multi-specialità americane, canadesi e giapponesi.

Tale contesto ha stimolato altresì l'ulteriore sviluppo di concetti innovativi di sperimentazione, nonché di strategie di modellazione e simulazione volte a ridurre il numero di partecipanti necessari per uno studio. Inoltre, il regolamento ha richiamato l'attenzione sul dibattito in merito al ruolo che i bambini dovrebbero svolgere nelle decisioni in materia di ricerca. Le iniziative spaziano dalla creazione di gruppi consultivi costituiti da giovani fino alla discussione di informazioni adeguate in merito agli studi clinici per pazienti e genitori ed a questioni pratiche, quali ad esempio i moduli per il consenso.

In ogni caso, le sperimentazioni pediatriche rappresentano comunque delle sfide particolari. Ad esempio, spesso le difficoltà di arruolamento determinano ritardi nella conduzione e nel completamento delle sperimentazioni. Inoltre le sperimentazioni pediatriche tendono ad essere sperimentazioni multicentro, talvolta con pochi pazienti per sito, aspetto questo che può creare sfide operative, anche in termini di mantenimento del personale e delle competenze necessari in loco. Al fine di sostenere ulteriormente l'infrastruttura delle sperimentazioni cliniche pediatriche, il partenariato pubblico-privato finanziato dall'UE, la "Innovative Medicines Initiative" (IMI, iniziativa tecnologica congiunta sui medicinali innovativi), ha lanciato alla fine del 2016 un progetto per creare una rete di sperimentazione clinica pediatrica paneuropea sostenibile¹⁹.

Inoltre, con la sua recente iniziativa di istituire reti di riferimento europee²⁰, la Commissione sostiene reti virtuali che coinvolgono prestatori di assistenza sanitaria in tutta Europa in maniera da affrontare malattie e affezioni complesse o rare che richiedono un trattamento altamente specializzato e una concentrazione di conoscenze e risorse. Alcune delle reti tematiche incluse nel progetto si concentrano specificamente sulle malattie pediatriche rare. Tali reti promuoveranno la cooperazione e apriranno la strada a ulteriori ricerche cliniche che in precedenza non sarebbero state realizzabili.

Nel complesso, il regolamento ha stimolato la ricerca pediatrica. Tuttavia viene riconosciuto che tale ricerca è orientata verso lo sviluppo di medicinali. Per alcune malattie o settori terapeutici manca ancora una buona comprensione della malattia sottostante. Ulteriori ricerche di base sulle malattie stesse sarebbero quindi utili per consentire e informare adeguatamente lo sviluppo di medicinali. Ciò non può essere garantito attraverso il regolamento, ma richiede ulteriori sforzi e finanziamenti da fonti pubbliche e private.

¹⁸ Rete europea per la ricerca pediatrica presso l'Agenzia europea per i medicinali.

¹⁹ <https://www.imi.europa.eu/>.

²⁰ Creata a norma dell'articolo 12 della direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, https://ec.europa.eu/health/cross_border_care/policy_it.

9. SFIDE FUTURE

Le modalità di sviluppo dei prodotti farmaceutici possono cambiare nel corso del tempo a fronte dei progressi scientifici, degli sviluppi tecnologici e dei mutati modelli di business. Le tendenze recenti includono lo sviluppo stratificato di medicinali o il concetto di medicina personalizzata che mira a ottimizzare l'uso dei medicinali, scegliendoli in maniera mirata in base ai geni specifici dei pazienti in modo da assicurare che questi ultimi risponderanno effettivamente ai trattamenti. Tali tendenze possono includere anche l'incremento dell'accesso al mercato da parte di case farmaceutiche tecnologiche al fine di promuovere le terapie attraverso servizi e sostegno a favore dei pazienti supportati dalla tecnologia.

Nonostante la maggior parte di questi nuovi paradigmi di sviluppo sembri essere perfettamente compatibile con il meccanismo introdotto dal regolamento, essi possono avere ripercussioni sul modo in cui le case farmaceutiche definiscono le priorità di investimento e progettano le sperimentazioni cliniche. Nel breve termine, è improbabile che tali tendenze influenzino il regolamento poiché il numero di nuovi medicinali che si trovano nell'ultima fase ha raggiunto un livello storico elevato: si prevede che entro il 2021 saranno lanciate 45 nuove sostanze attive all'anno. Tuttavia, il processo relativo ai PIP deve offrire la flessibilità necessaria per soddisfare tali tendenze, assicurando al contempo che i bambini beneficino appieno di tali concetti emergenti, quali la medicina personalizzata.

A un livello di maggiore dettaglio, occorre altresì tenere conto del fatto che l'attuazione del regolamento presuppone un investimento significativo di risorse non solo da parte dell'EMA²¹, ma anche da parte degli Stati membri, tramite la nomina di membri presso il comitato pediatrico e il contributo dato alla valutazione dei piani d'indagine pediatrica o dei risultati storici o nuovi in materia di sperimentazione pediatrica presentati dalle case farmaceutiche. Il regolamento stabilisce che i richiedenti possono usufruire di tali procedure senza versare diritti, aspetto questo incluso negli incentivi atti a consentire lo sviluppo pediatrico. Sebbene non vi siano prove del fatto che l'assenza di diritti abbia avuto finora un impatto negativo sulla qualità della valutazione, le ripercussioni a lungo termine sul buon funzionamento del sistema non sono ancora note. Nel contesto della sua valutazione continua del sistema di diritti dell'EMA, la Commissione verificherà anche i costi della valutazione dei PIP.

10. CONCLUSIONE

Il regolamento pediatrico ha avuto ripercussioni notevoli sullo sviluppo di medicinali pediatrici nell'UE. Esso ha garantito che lo sviluppo di tali medicinali diventasse parte integrante dello sviluppo generale di medicinali. Senza una legislazione specifica tale risultato non sarebbe stato raggiunto, pertanto ciò sottolinea la continua pertinenza del regolamento in esame. Inoltre, le misure adottate per migliorare la sua attuazione ne hanno rafforzato l'efficacia nel corso del tempo.

In termini economici, il regolamento fornisce risultati globali positivi da un punto di vista socioeconomico, il che dimostra l'adeguatezza di questo investimento diretto nel miglioramento della disponibilità di medicinali pediatrici. La combinazione di obblighi e

²¹ In linea con l'articolo 48 del regolamento, il contributo del bilancio UE versato a favore dell'EMA sostiene il funzionamento delle sue attività nel settore pediatrico.

premi sembra essere efficace per spostare l'attenzione verso lo sviluppo di medicinali pediatrici. In ogni caso, il ricorso ai premi è stato limitato al 55 % dei PIP completati e vi sono esempi di sovracompensazione e sottocompensazione che indicano la presenza di alcune limitazioni nel sistema attuale. Inoltre, la nozione di autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico con il suo premio specifico non ha fornito i risultati attesi.

L'aumento della ricerca pediatrica e il numero di nuovi medicinali con indicazioni pediatriche specifiche sono incoraggianti e garantiranno che nel corso del tempo l'uso *off-label* di medicinali per adulti nella popolazione pediatrica diminuirà. Tuttavia, tali risultati positivi non sono distribuiti in maniera uniforme tra i vari settori terapeutici, essendo concentrati in taluni settori spesso legati a priorità di ricerca in relazione agli adulti, piuttosto che ai bambini.

Ciò dimostra che il regolamento funziona meglio nei settori nei quali le esigenze dei pazienti adulti e di quelli pediatrici si sovrappongono. Spesso non si sono realizzati importanti progressi terapeutici, in particolare nel contesto di malattie che sono rare e/o specifiche unicamente dei bambini e che in molti casi sono analogamente sostenute dalla legislazione in materia di medicinali orfani. È necessario esaminare ulteriormente il motivo del verificarsi di tale situazione e il motivo per cui il premio per i medicinali orfani non è in grado, in taluni casi, di trainare lo sviluppo di medicinali pediatrici in maniera analoga allo sviluppo di medicinali orfani per adulti.

Di conseguenza e prima di proporre eventuali modifiche, la Commissione intende approfondire gli effetti combinati del regolamento sui medicinali orfani e del regolamento pediatrico attraverso una valutazione congiunta di questi due strumenti giuridici volti a sostenere lo sviluppo di medicinali in sottopopolazioni con esigenze particolari. Dato che le carenze individuate nella presente relazione sono spesso correlate a malattie pediatriche che si qualificano come affezioni orfane, soltanto tale sforzo combinato garantirà, se necessario, di adattare i parametri corretti.

La presente relazione non rappresenta la fine, bensì una fase intermedia indispensabile nel dibattito in merito a una visione congiunta dei parametri futuri dei medicinali pediatrici e orfani. L'ulteriore valutazione a sostegno di questo processo mira a fornire risultati entro il 2019 in maniera da consentire alla prossima Commissione di prendere una decisione informata in merito alle possibili opzioni in materia di politiche. Inoltre consentirà di tenere conto degli imminenti risultati della valutazione del certificato protettivo complementare per il futuro del regolamento pediatrico.

Nel frattempo, la Commissione si impegna a rispettare un'agenda positiva di azioni concrete, in maniera da snellire l'attuale procedura di domanda e attuazione, in collaborazione con l'EMA²², qualora necessario. Ciò include:

- garantire ulteriore trasparenza in merito ai nuovi medicinali autorizzati con indicazioni pediatriche;
- analizzare l'esperienza acquisita in relazione all'uso di differimenti e considerare le modifiche nella pratica in maniera da garantire un completamento più rapido dei PIP;

²² In tale contesto potrebbe essere necessario tenere conto delle priorità di continuità operativa dovute al trasferimento dell'EMA.

- riesaminare i processi e le aspettative nel contesto della gestione delle domande per i PIP e, se necessario, adattare i relativi orientamenti della Commissione;
- esplorare le opportunità di discussione delle esigenze pediatriche nel contesto di un dialogo aperto e trasparente che coinvolga tutte le parti interessate quali il mondo accademico, i prestatori di assistenza sanitaria, i pazienti/i prestatori di cure mediche, le reti di sperimentazione clinica pediatrica, l'industria e i regolatori;
- fornire aggiornamenti regolari sullo sviluppo e sulle tendenze del contesto dei medicinali pediatrici nell'UE;
- favorire la cooperazione e l'armonizzazione a livello internazionale.

Contribuirà inoltre a sostenere ulteriormente l'assistenza sanitaria e la ricerca di elevata qualità per i bambini attraverso progetti quali le reti di riferimento europee che mettono in relazione i prestatori di assistenza sanitaria e i centri di eccellenza. Tali reti presentano la potenzialità di poter migliorare in maniera significativa l'accesso alla diagnosi e al trattamento nel breve termine e di fare la differenza in termini di salute dei bambini.