COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

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

(Testo rilevante ai fini del SEE)

1. INTRODUZIONE

"Medicinali migliori per i bambini" era il titolo ambizioso di un documento di discussione risalente al febbraio 2002 nel quale la Commissione europea indicava la propria visione dei provvedimenti di regolamentazione da adottare in materia di medicinali per uso pediatrico[1]. All'epoca, molti dei medicinali prescritti ai bambini non erano stati elaborati o approvati specificamente per uso pediatrico. I medici curanti ricorrevano invece frequentemente a medicinali approvati per i pazienti adulti, a volte con dosaggi diversi, con i relativi rischi di inefficacia e/o reazioni avverse.

Il documento di discussione costituiva l'esito di un processo di riflessione durato cinque anni, iniziato nel 1997 con una tavola rotonda presso l'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e assunto successivamente a base degli atti legislativi successivi. Appunto in esso venivano delineati molti dei provvedimenti successivamente realizzati tramite il "regolamento pediatrico", ossia il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico[2] (nel prosieguo "il regolamento").

Il regolamento è stato adottato circa cinque anni dopo la pubblicazione del documento, il 12 dicembre 2006, ed è entrato in vigore il 26 gennaio 2007, sebbene per talune disposizioni di grande importanza, quali l'articolo 7 e l'articolo 8, la vigenza decorresse rispettivamente a partire dal 26 luglio 2008 e dal 26 gennaio 2009.

Trascorsi cinque anni è giunto il momento di procedere a un bilancio e di presentare al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sulle esperienze acquisite a seguito dell'applicazione del regolamento, come prescritto dall'articolo 50, paragrafo 2. Vediamo effettivamente affacciarsi sul mercato "medicinali migliori per i bambini"?

La presente relazione non fornisce per ora una risposta esaustiva in quanto è opportuno tenere conto di alcuni limiti; essa può comunque valere a titolo di relazione intermedia, che presenta una prima panoramica delle esperienze acquisite. In considerazione dei tempi di sviluppo propri dei medicinali, saranno necessari non meno di dieci anni per comprendere nella loro totalità le ripercussioni della legislazione esaminata. Di questo fattore si era già tenuto conto nello stesso atto normativo, il quale prescrive alla Commissione di presentare, nel 2017, un'altra relazione di portata più ampia contenente, nel rispetto dell'articolo 50, paragrafo 3, del regolamento, un'analisi dell'impatto economico dei premi e degli incentivi, unitamente ad un'analisi delle previste conseguenze del regolamento per la salute pubblica, al fine di proporre le modifiche necessarie. Alcune conclusioni intermedie si possono tuttavia formulare già nella fase attuale.

---

1 http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf.

2 GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1, successivamente modificato dal regolamento (CE) n. 1902/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 20 dicembre 2006 (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 20).

Il presente documento è stato redatto consultando gli Stati membri, l'EMA e le parti interessate. La Commissione ha particolarmente apprezzato la "Relazione quinquennale alla Commissione europea" che riporta le opinioni dell'EMA e del suo Comitato pediatrico[3], come anche le risposte alle consultazioni pubbliche indette dalla Commissione alla fine del 2012[4].

2. IL REGOLAMENTO PEDIATRICO

Nel 2010 i bambini europei, il cui numero superava i 100 milioni, costituivano il 21% della popolazione. Essi costituiscono un gruppo d'età vulnerabile, diverso dagli adulti negli aspetti relativi allo sviluppo, alla fisiologia e alla psicologia: non si tratta di puri e semplici "adulti in miniatura". Assume pertanto particolare importanza la ricerca sugli aspetti relativi all'età e allo sviluppo, unitamente alla disponibilità di medicinali adeguati.

Da ricerche svolte prima dell'adozione del regolamento si evince che oltre il 50 % dei medicinali impiegati nei bambini non erano stati testati per l'uso in questa specifica fascia di età. Per di più, solo un numero limitato di medicinali era stato elaborato specificamente per la popolazione pediatrica. Prima dell'emanazione del regolamento pediatrico i produttori disponevano già di un certo assortimento di medicinali per contrastare diverse malattie, in particolare per l'immunizzazione in età pediatrica con vaccini. Nell'insieme, però, la disponibilità di medicinali adatti ai bambini rimaneva insoddisfacente. Il regolamento venne quindi considerato una risposta all'assenza di medicinali adatti, autorizzati e in varietà sufficiente, disponibili nei dosaggi e nelle forme farmaceutiche adeguate, per la cura delle malattie dei bambini nell'Unione europea.

La scarsità di medicinali pediatrici è dovuta a diversi motivi. Sarebbe semplicistico attribuirla unicamente alle società farmaceutiche, accusandole di non svolgere sufficienti attività di ricerca e sviluppo (R&S) al fine di adattare i medicinali alle esigenze specifiche della popolazione pediatrica. La riluttanza ad intraprendere tali ricerche è stata per lungo tempo il riflesso di un paradigma etico, di gran presa sulla società, secondo il quale la cosa giusta era proteggere i bambini dalla ricerca clinica. Solo negli ultimi due decenni il paradigma è slittato verso quella che è ora l'opinione generalmente accettata, basata sull'idea di offrire ai bambini una protezione migliore grazie alla ricerca clinica.

Esistevano sicuramente fattori economici che rendevano le attività di R&S meno promettenti sotto il profilo di un'adeguata redditività del capitale investito. I bambini non costituiscono un gruppo omogeneo: le sottopopolazioni vanno dai neonati agli adolescenti, presentando dunque caratteristiche biologiche e farmacologiche ben diverse. Impostare la ricerca in funzione dell'età rende l'intero processo più costoso e complesso per le organizzazioni operanti nel settore.

Per contro, l'assenza di medicinali specificamente testati ha spesso privato i professionisti della sanità di qualunque alternativa diversa dall'impiegare certi medicinali in modo non conforme alle indicazioni mediche riconosciute, il che comporta rischi non trascurabili di inefficacia o di reazioni avverse. Tale situazione era in contraddizione con l'obiettivo generale di rendere disponibili all'intera popolazione dell'UE medicinali di alta qualità.

Per affrontare tale problema il regolamento stabilisce un sistema di obblighi, ricompense e incentivi, unitamente a misure orizzontali volte a garantire lo svolgimento costante di attività

[3] Relazione quinquennale alla Commissione europea "General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, prepared by the European Medicines Agency with its Paediatric Committee", http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf.

[4] http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2013_paediatric_pc_en.htm.

di ricerca e sviluppo finalizzate al rilascio di autorizzazioni per medicinali adeguati alle esigenze terapeutiche dei bambini. A differenza del regolamento per i medicinali orfani[5], che si limita a offrire diversi incentivi, il regolamento pediatrico ha un impatto diretto sulla spesa delle imprese in R&S, in quanto, pur non mettendo in discussione che lo sviluppo dei medicinali sia dettato da esigenze imprenditoriali, esso obbliga le imprese a prendere in considerazione il potenziale uso pediatrico dei preparati allo studio.

Il presente regolamento si pone i seguenti obiettivi fondamentali:

- garantire 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 possiedano un'autorizzazione specifica per tale uso e siano disponibili nei dosaggi e nelle formulazioni adatti;
- garantire che siano disponibili dati informativi di alta qualità in merito ai medicinali per i bambini.

Il presente regolamento prevede i seguenti strumenti fondamentali:

- l'istituzione di un comitato di esperti all'interno dell'Agenzia europea per i medicinali, ossia il comitato pediatrico;
- l'obbligo di fornire, in genere all'atto della richiesta di autorizzazione per la commercializzazione di medicinali nuovi e per l'estensione di gamme di medicinali tutelati da brevetto, dati relativi all'uso pediatrico del medicinale, ottenuti conformemente ad un piano d'indagine pediatrica approvato;
- un sistema di deroghe alla prescrizione suddetta per i medicinali verosimilmente poco utili in età pediatrica, e la previsione di differimenti temporali, affinché la sperimentazione di medicinali sui bambini si faccia solo in condizioni di sicurezza e la prescrizione di cui sopra non ritardi indebitamente l'autorizzazione dei medicinali per adulti;
- un premio per l'assolvimento della prescrizione di cui sopra, sotto forma di una proroga di sei mesi della validità del certificato protettivo complementare;
- un premio di conformità, esclusivamente destinato ai medicinali orfani, sotto forma di una proroga per due ulteriori anni del periodo di esclusiva di dieci anni già riconosciuto a tali medicinali dallo specifico regolamento dell'UE in materia;
- 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 la regolarizzazione di nuovi indicazioni per uso pediatrico per i medicinali già utilizzati, sebbene al di fuori delle indicazioni mediche riconosciute;
- provvedimenti volti a massimizzare l'impatto degli studi esistenti sui medicinali per bambini;
- un inventario a livello dell'Unione europea delle esigenze terapeutiche della popolazione pediatrica, finalizzato ad aumentare il livello di attenzione verso la ricerca, lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali;
- una rete (a livello dell'intera UE) di ricercatori e centri di sperimentazione atti a svolgere le necessarie attività di ricerca e sviluppo;
- un sistema di consulenze scientifiche gratuite dell'EMA a favore del settore;
- una banca dati pubblica per le ricerche in ambito pediatrico;

[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).

- l'indicazione che la ricerca va finanziata a carico dell'Unione, al fine di stimolare lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali da dotare di nuove indicazioni terapeutiche tali da includere i bambini.

Il regolamento attribuisce all'EMA e al comitato pediatrico la responsabilità principale nella gestione dei piani d'indagine pediatrica, dei differimenti e delle deroghe. Con tale previsione esso dota l'agenzia di un effettivo potere decisionale.

I costi per l'esecuzione del regolamento pediatrico ricevono un contributo parziale a carico del bilancio dell'Unione (si veda la tabella 8) in quanto le principali attività da effettuare non comportano alcun reddito da tasse. Per il periodo 2007-12 il contributo a carico del bilancio dell'UE ha superato i 39 milioni di EUR. Le competenti autorità nazionali degli Stati membri contribuiscono inoltre mediante apporti non monetari, particolarmente sotto forma di tempo lavorativo del loro personale per la valutazione dei piani d'indagine pediatrica (si veda la tabella 12).

3. PRINCIPALI TAPPE DELL'IMPLEMENTAZIONE DEL REGOLAMENTO

Per implementare con successo il regolamento pediatrico è stato necessario adottare provvedimenti complementari e intraprendere azioni aggiuntive, come peraltro previsto dall'atto in questione.

L'Agenzia ha rispettato il calendario di implementazione del regolamento. Il comitato di cui al regolamento pediatrico è stato debitamente istituito, ha tenuto la prima riunione nei giorni 1 e 2 luglio 2007 e si riunisce da allora a cadenza mensile. Gli orientamenti della Commissione relativi al formato e al contenuto delle domande di approvazione o di modificazione di un piano d'indagine pediatrica (ex art. 10) sono stati pubblicati nel settembre 2008[6]. Nel rispetto del regolamento, l'agenzia ha predisposto le opportune procedure e banche dati per la valutazione scientifica dei piani d'indagine pediatrica e per l'adozione delle decisioni.

La Rete europea per la ricerca in campo pediatrico presso l'EMA (denominazione abbreviata: Enpr-EMA) è stata istituita dopo che, nel 2008, il consiglio d'amministrazione di tale agenzia ne ha adottato la strategia di implementazione; varata nel 2009, essa si riunisce a cadenza regolare dal 2010 (come prescritto dall'articolo 44).

Nel dicembre 2010 sono stati pubblicati i risultati di un'indagine complessiva sul ricorso ai medicinali nella cura della popolazione pediatrica dell'UE[7] (come prescritto dall'articolo 42), materiale che ha poi reso possibile redigere l'inventario delle esigenze terapeutiche (ex articolo 43).

Nel marzo 2011 si è modificata la banca dati UE sulla sperimentazione clinica (EudraCT), rendendola accessibile al pubblico attraverso il sito web "clinicaltrialregister.eu"; essa contiene le informazioni relative ai protocolli di sperimentazione pediatrica inserite nei piani d'indagine pediatrica o presentate in osservanza dell'articolo 46. Le informazioni sui risultati dovrebbero essere disponibili entro la fine del 2013. A tal fine la Commissione ha pubblicato nel 2009 gli orientamenti sulle informazioni in merito alle indagini cliniche pediatriche per cui esiste l'obbligo di inserimento in EudraCT, e sulle informazioni che l'EMA deve rendere pubbliche[8]. Sono state poi pubblicate nel 2012 e nel 2013 ulteriori specifiche sulla

6 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, GU C 243 del 24.9.2008, pag. 1.

7 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf.

8 GU C 28 del 4.2.2009, pag. 1.

presentazione e pubblicazione delle informazioni sui risultati [9] e sul formato dei campi dei dati[10] (ex articolo 41). Ricevuta la risposta affermativa dell'Agenzia, i promotori delle investigazioni cliniche devono presentare senza indugio all'EMA tutti i risultati delle indagini pediatriche, svolte sia nell'UE sia al suo esterno, in modo che siano pubblicate su "clinicaltrialregister.eu"[11].

Il Regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione[12]è stato modificato nel 2012[13]e la sua formulazione attuale (come da articolo 49) prevede che la Commissione possa erogare sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi sanciti dal regolamento pediatrico.

In merito all'apposizione sui medicinali di un'indicazione relativa all'uso pediatrico sotto forma di simbolo, come indicato all'articolo 32, il comitato pediatrico ne ha sconsigliato l'uso alla Commissione in quanto il simbolo potrebbe dar adito a interpretazioni erronee da parte dei genitori o delle persone addette alle cure. Per tale motivo la Commissione ha informato nel 2008 le parti interessate di non poter scegliere un simbolo.

Se viene autorizzata una nuova indicazione d'uso in campo pediatrico per medicinali già esistenti, in conformità a quanto prescritto dal regolamento il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve commercializzare il medicinale con la nuova indicazione per uso pediatrico entro due anni. Nel 2013 l'Agenzia ha istituito a tale scopo un registro[14] che riporta le scadenze applicabili, come da articolo 33.

Il regolamento pediatrico non è purtroppo ancora integrato nell'Accordo sullo Spazio economico europeo in quanto l'UE e i tre paesi membri del SEE e dell'EFTA (l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia) non hanno finora trovato un consenso in merito alle condizioni di adeguamento, soprattutto in rapporto all'articolo 49, paragrafo 3), del regolamento.

4. PRINCIPALI RISULTATI CONSEGUITI

4.1. Migliore qualità e maggiore sicurezza della ricerca

Prima dell'entrata in vigore del regolamento pediatrico molte società farmaceutiche guardavano alla popolazione adulta come al proprio mercato principale. La ricerca sull'impiego potenziale di un medicinale per adulti nella popolazione pediatrica rimaneva spesso al margine dell'attenzione o non veniva presa in considerazione. Grazie agli obblighi introdotti dal regolamento, che impone alle società di verificare ogni nuovo medicinale per adulti al fine di accertarne il potenziale uso pediatrico, la situazione è sostanzialmente mutata. Le informazioni provenienti dalle imprese confermano che si assiste all'avvento di un nuovo paradigma culturale: ora le aziende considerano lo sviluppo a fini pediatrici parte integrante dell'attività complessiva di sviluppo di un medicinale.

---

9 Orientamento della Commissione - Orientamento sull'affissione e la pubblicazione delle informazioni sui risultati delle sperimentazioni cliniche nel quadro dell'applicazione dell'articolo 57, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 e dell'articolo 41, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1901/2006 (GU C 302 del 6.10.2012, pag. 7)

10 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf.

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione, del 14 giugno 2007, relativo alle sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi connessi con le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 155 del 15.6.2007, pag. 10).

13 Regolamento (UE) n. 488/2012 della Commissione, del 8 giugno 2012 (GU L 150 del 9.6.2012, pag. 68).

14 Registro delle scadenze per l'immissione in commercio dei medicinali (EMA/137292/2013).

L'obbligo di elaborare e sottoporre al comitato pediatrico un piano d'indagine pediatrica, che di norma andrebbe presentato non oltre la conclusione degli studi farmacocinetici negli adulti, impone alle imprese di prendere in considerazione l'uso pediatrico fin dalle prime fasi per evitare ritardi nello sviluppo complessivo del prodotto. Il piano comporta un programma di ricerca e sviluppo volto a garantire che vengano generati i dati necessari per l'autorizzazione di un medicinale per uso pediatrico.

Alla fine del 2012 l'Agenzia aveva approvato 600 piani d'indagine pediatrica (si veda la tabella n. 1), 453 dei quali riguardavano medicinali ancora non autorizzati nell'UE (articolo 7), gli altri invece riguardavano nuove indicazioni per medicinali tutelati da brevetto (articolo 8) o l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (articolo 30).

I piani in questione abbracciano una vasta gamma di settori terapeutici. Sono in prima linea farmaci per l'uso in endocrinologia, ginecologia, terapia della fertilità o del metabolismo (11%), malattie infettive (11%) e oncologiche (11%), ma nessun settore preso singolarmente appare preponderante (si veda la tabella 3).

Per tener conto delle nuove informazioni già durante la fase di sviluppo del medicinale è necessario modificare i piani d'indagine pediatrica approvati. Risulta dalle statistiche che per ogni piano d'indagine approvato vengono presentate diverse richieste di modifica (si veda la tabella 2). Ad oggi il comitato ha già adottato più pareri relativi a richieste di modifica che in merito all'approvazione iniziale di piani d'indagine.

Tra tutti i piani d'indagine pediatrica approvati, alla fine del 2012 ne erano stati completati 33 (si veda la tabella 4), che hanno condotto all'approvazione di nuovi medicinali con specifiche indicazioni per uso pediatrico.

4.1.1. I finanziamenti dell'Unione europea a favore della ricerca

L'UE sostiene la ricerca sui medicinali per uso pediatrico attraverso i propri programmi quadro pluriennali per la ricerca e lo sviluppo tecnologico. L'articolo 40 del regolamento esplicita l'obbligo dell'Unione di contribuire a finanziare la ricerca attinente ai medicinali non tutelati da un brevetto. I finanziamenti vengono concessi a progetti che, avendo aderito ad uno degli inviti a presentare proposte regolarmente pubblicati dalla Commissione, hanno superato con successo una revisione effettuata da esperti indipendenti, la cosiddetta revisione paritaria. Nell'intento di garantire che i finanziamenti vengano indirizzati alla ricerca sui medicinali maggiormente necessari, il comitato pediatrico ha adottato un elenco delle priorità per le sostanze attive non tutelate da brevetto[15] che necessitano di ulteriori ricerche.

Fino ad oggi sono stati erogati finanziamenti dell'Unione a 16 progetti che riguardano almeno 20 sostanze attive non tutelate da brevetto, con un esborso totale di 80 milioni di EUR (si veda l'allegato III).

4.1.2. Consulenza scientifica

Sia all'EMA sia alle competenti autorità nazionali si possono richiedere consulenze scientifiche su questioni attinenti allo sviluppo di medicinali, siano esse di carattere farmaceutico oppure relative all'ambito clinico, o anche non clinico. Il ricorso alla consulenza scientifica è un procedimento ben noto e di grande successo per ottenere risposte a domande specifiche in qualsiasi fase delle attività di ricerca e sviluppo. Da quando è entrato in vigore il regolamento pediatrico si è assistito ad un notevole aumento delle consulenze, che sono gratuite, in materia di ricerca e protocolli in ambito pediatrico (si veda la tabella 5) a cura del Gruppo di lavoro per la consulenza scientifica, e ciò sebbene l'esame di questioni di carattere farmaceutico oppure relative all'ambito clinico, o anche non clinico, rientri nella regolare

[15] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf.

discussione prima dell'approvazione di un piano d'indagine pediatrica. Per agevolare la collaborazione con il comitato pediatrico sono state istituite procedure comuni in seno all'EMA.

4.1.3. Sperimentazioni cliniche condotte sulla popolazione pediatrica

I medicinali destinati ad essere prescritti ai bambini necessitano di opportune sperimentazioni cliniche, condotte con l'uso di formulazioni appropriate per la popolazione pediatrica, in modo da garantire la somministrazione dei medicinali in condizioni di sicurezza ed efficacia. Esiste quindi un consenso generale sul fatto che il regolamento pediatrico farà aumentare il numero di sperimentazioni sui bambini. Le cifre estrapolate dalla banca dati EudraCT non indicano però finora un aumento delle sperimentazioni pediatriche. I numeri sono rimasti stabili negli anni dal 2006 al 2012, con una media di 350 sperimentazioni all'anno e fluttuazioni modeste (si veda la tabella 6). Si osservi però che, a fronte di tale stabilità, il numero di sperimentazioni cliniche nella popolazione generale mostra invece una diminuzione negli anni dal 2007 al 2011.

Inoltre, fino a poco tempo fa la banca dati EudraCT riguardava unicamente le sperimentazioni pediatriche avviate nell'UE. I dati sulle sperimentazioni pediatriche inserite in un piano d'indagine pediatrica e svolte al di fuori dell'UE sono diventati accessibili al pubblico solo dalla primavera del 2011.

Va altresì notato che per un'alta percentuale di sperimentazioni cliniche, tra quelle inserite in un piano d'indagine pediatrica, l'avvio è stato differito al fine di evitare ritardi nell'approvazione del corrispondente medicinale per la popolazione adulta. Se ne deduce che l'impatto del regolamento pediatrico sulle sperimentazioni pediatriche diventerà più evidente in EudraCT negli anni futuri. Si è comunque assistito a un marcato aumento del numero di partecipanti alle indagini pediatriche, in particolare per il gruppo d'età da 0 a 23 mesi, che prima del 2008 era abitualmente escluso dalle sperimentazioni (si veda la tabella 7). Permettere a neonati e infanti di trarre beneficio dalla ricerca costituisce un segnale positivo, dato che in precedenza tali gruppi sono stati i più trascurati.

4.1.4. Ottimizzazione del quadro generale e della coordinazione

Il regolamento pediatrico promuove nell'ambito dell'UE una rete estesa di competenze in ambito pediatrico. In tale contesto il ruolo del comitato pediatrico è di capitale importanza, in quanto esso permette di assemblare un alto livello di perizia e di competenza.

Il comitato ha contribuito alla redazione degli orientamenti scientifici pubblicati dall'EMA e ha convocato fino ad ora 22 incontri di lavoro di esperti sul tema dello sviluppo di medicinali per i bambini.

È inoltre stata costituita nel 2009 presso l'EMA la Rete europea per la ricerca in campo pediatrico (Enpr-EMA). Sebbene in certi settori terapeutici, quali ad esempio l'oncologia pediatrica, una rete di esperti in stretto contatto esistesse anche prima dell'emanazione del regolamento, Enpr-EMA costituisce un arricchimento del preesistente grazie al suo approccio globale, che accomuna reti nazionali ed europee, sperimentatori e centri dotati di specifiche competenze nella progettazione e nello svolgimento di indagini di alta qualità sulla popolazione pediatrica.

Sussistono tuttavia alcuni interrogativi sull'effettiva conversione di tale dovizia di perizia e competenze in una sufficiente capacità di condurre sperimentazioni di ricerca specialistica nell'UE: reti di ricerca ben sviluppate, in grado di garantire lo svolgimento delle ricerche indispensabili per rispettare gli impegni di cui ai piani d'indagine pediatrica, esistono in alcuni Stati membri ma non in tutti.

4.1.5. Cooperazione internazionale

A livello internazionale l'EMA ha sviluppato relazioni con le autorità preposte ai medicinali negli Stati Uniti, in Canada e Giappone. È di particolare interesse la collaborazione con l'ente statunitense Food and Drug Administration, in quanto gli Stati Uniti hanno introdotto fin dagli ultimi anni '90 normative volte a stimolare lo sviluppo di medicinali per uso pediatrico, mediante una combinazione di incentivi ed imposizioni. Tale collaborazione è inoltre di grande interesse per gli stakeholder, in quanto essa offre al settore la possibilità di conformarsi alle prescrizioni legislative in entrambe le regioni utilizzando le stesse ricerche.

L'EMA è inoltre un membro attivo della rete "Paediatric medicines regulatory network"[16] (rete di enti normativi nel campo dei medicinali pediatrici), istituita nel 2010 nell'ambito dell'iniziativa "Better Medicines for Children" dell'OMS.

4.2. Maggiore disponibilità di medicinali per l'età pediatrica

Per i 262 medicinali autorizzati a livello centrale nei 12 anni intercorsi dal 1995 al 2006 si contano 317 indicazioni terapeutiche, 108 delle quali rivolte alla popolazione pediatrica. Dall'entrata in vigore del regolamento pediatrico sono stati autorizzati per uso pediatrico 31 dei 152 nuovi medicinali approvati; tra essi, ben 10 rispettano quanto prescritto dall'articolo 7. Tale dato costituisce solo una "istantanea" degli effetti del regolamento, dato che tale cifra è verosimilmente destinata ad aumentare in futuro, a misura che si realizzano piani di indagine pediatrica per un numero considerevole di medicinali nuovi, già dotati di autorizzazione ma che avevano usufruito del deferimento per non rallentare l'autorizzazione per l'uso sugli adulti. Di conseguenza, negli anni a venire una gran parte dei 152 nuovi medicinali citati saranno prevedibilmente approvati per uso pediatrico.

Le relazioni annuali sugli studi pediatrici differiti indicano che la maggior parte dei piani d'indagine pediatrica si stanno realizzando secondo il calendario concordato. La ricerca in campo pediatrico sta procedendo a velocità regolare in settori terapeutici quali oncologia, vaccini e immunologia/reumatologia/trapianti.

Alla fine del 2011 risultavano inoltre approvate 72 nuove indicazioni per uso pediatrico per medicinali già autorizzati; 30 di queste (18 delle quali approvate con procedura centralizzata) scaturivano dall'obbligo imposto dall'articolo 8. Erano state altresì autorizzate per uso pediatrico 26 nuove forme farmaceutiche, 18 delle quali costituivano forme adattate di medicinali già approvati con procedura centralizzata.

Quanto alle autorizzazioni all'immissione in commercio per uso pediatrico, al momento ne risulta concessa una sola. Tale dato è molto inferiore alle aspettative formulate inizialmente.

Un inventario specifico dei prodotti approvati con procedura centralizzata è riprodotto nell'allegato II.

– Premi e incentivi

Le imprese che assolvono l'obbligo prescritto dal regolamento possono ricevere un premio, una volta che il prodotto in questione sia stato approvato o siano state aggiornate le informazioni relative al prodotto. Il premio consiste in una proroga di sei mesi della validità del certificato protettivo complementare (CPC) di cui al regolamento (CE) n. 469/2009[17] oppure, nel caso di un medicinale orfano, in un'estensione del periodo di esclusiva di mercato (da dieci anni a dodici).

---

16 http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/en/.

17 Regolamento (CE) n. 469/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, concernente i medicinali orfani (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 1). Tale regolamento costituisce una ricodificazione del regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio.

Non sono ancora stati attribuiti premi per medicinali orfani. Si è notato in proposito che alcune imprese hanno preferito rinunciare alla qualifica di medicinali orfani per alcuni prodotti, al fine di poter richiedere il premio sotto forma di CPC, più interessante da un punto di vista economico, in luogo della proroga per i medicinali orfani. Per quanto riguarda le proroghe dei CPC, gli uffici nazionali dei brevetti di 16 Stati membri avevano concesso alla fine del 2011 proroghe semestrali a 11 medicinali, rilasciando in tal modo oltre 100 CPC di valore nazionale.

Va sottolineato che il valore del premio prospettato dal regolamento pediatrico è stato accresciuto da una pronunzia della Corte di giustizia dell'Unione europea, la quale ha chiarito che il periodo di vigenza del certificato rilasciato inizialmente può avere valore negativo o pari a zero, per poi diventare positivo alla concessione della proroga dettata dal regolamento pediatrico[18].

4.3. Maggiori informazioni sui medicinali prescritti ai bambini

Al fine di rendere disponibili informazioni migliori sull'impiego di medicinali nei bambini, l'articolo 45 del regolamento pediatrico dispone che le imprese detentrici di dati sulla sicurezza o sull'efficacia, relativamente alla popolazione in età pediatrica, di prodotti già approvati, presentino tali studi all'autorità competente. In tal modo i dati possono essere valutati e, ove opportuno, si può procedere all'aggiornamento delle informazioni relative al prodotto autorizzato. L'articolo 46 del regolamento prevede altresì che siano presentati all'autorità competente i dati su indagini pediatriche ottenuti successivamente.

A partire dal 2008 sono stati presentati oltre 18 000 rapporti su studi, per un totale di circa 2 200 medicinali, il che rivela la gran quantità di informazioni sull'uso in età pediatrica in possesso delle imprese.

Tali rapporti sono stati, e vengono tuttora, valutati dalle autorità competenti grazie ad uno straordinario progetto di condivisione del lavoro (si vedano le tabelle 10 e 11). Per quanto concerne i medicinali autorizzati a livello nazionale, si è in tal modo giunti alla pubblicazione di relazioni di valutazione riguardanti oltre 140 sostanze attive e, in un notevole numero di casi, alla raccomandazione di aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto, con 65 modifiche effettivamente realizzate. Per quanto riguarda i medicinali autorizzati con procedura centralizzata, l'agenzia ha completato, alla fine del 2011, la valutazione di tutti i dati presentati a norma dell'articolo 45, relativi a 55 sostanze attive presenti in 61 medicinali approvati a livello centralizzato. A seguito di tale attività di valutazione si è aggiornato il riassunto delle caratteristiche del prodotto in relazione a 12 medicinali.

5. GLI INSEGNAMENTI TRATTI

5.1. Un migliore accesso alle terapie

Uno dei fini dichiarati del regolamento pediatrico è agevolare l'incremento dei medicinali sottoposti a ricerca e sviluppo e successivamente autorizzati per applicazioni pediatriche,

[18] Causa C-125/10, *Merck Sharp & Dohme v Deutsches Patent- und Markenamt*, non ancora pubblicata nella Raccolta, punto 37: "se, dunque, la domanda di CPC dovesse essere respinta in base al rilievo che il calcolo previsto all'art. 13, n. 1, di quest'ultimo regolamento conduce ad una durata negativa o pari a zero, il titolare del brevetto di base non potrebbe ottenere una proroga della protezione conferita dal brevetto stesso, neppure nel caso in cui abbia effettuato tutti gli studi conformemente al piano di indagine pediatrica approvato ex art. 36 del regolamento n. 1901/2006. Un tale rifiuto potrebbe pregiudicare l'effetto utile del regolamento n. 1901/2006 con la conseguenza di compromettere gli obiettivi perseguiti dal regolamento medesimo, vale a dire quello consistente nel compensare gli sforzi profusi nel valutare gli effetti pediatrici del medicinale di cui trattasi."

riducendo al contempo la prescrizione ai bambini di medicinali al di fuori delle indicazioni mediche riconosciute.

Il principale strumento adottato consiste nell'imporre alle società farmaceutiche l'impostazione di un piano d'indagine pediatrica per ogni medicinale in corso di sviluppo o per l'estensione della gamma di un medicinale già autorizzato che è ancora protetto da brevetto. Il piano d'indagine è finalizzato ad assicurare, sotto la supervisione del comitato pediatrico, che vengano generati i dati necessari, in modo da poter determinare in quali condizioni un medicinale può venire autorizzato per l'impiego nei bambini. A partire dal 2008 sono stati approvati oltre 600 piani d'indagine pediatrica. Di questi, però, meno della metà sono stati ad oggi completati, mentre la maggior parte è ancora in svolgimento. Ciò dipende dai lunghi cicli di sviluppo del prodotto medicinale, che spesso richiedono più di un decennio, e dal differimento quasi sistematico delle indagini pediatriche. L'alto numero di differimenti non era forse inizialmente previsto, ma costituisce al momento lo stato dei fatti, in quanto per la maggior parte dei medicinali ad oggi autorizzati l'attività di ricerca e sviluppo era iniziata prima dell'entrata in vigore del regolamento. Non era quindi stato possibile tenere in conto le prescrizioni del regolamento pediatrico fin dall'inizio dello sviluppo del prodotto.

Se da un lato il regolamento pediatrico ha avuto come esito il rilascio di alcune autorizzazioni nuove, che comprendono indicazioni pediatriche, si tratta comunque di uno strumento normativo recente per il quale sarà necessario attendere almeno un decennio prima di poterne valutare gli effetti. In termini di forme farmaceutiche si nota comunque fin da ora una marcata ripercussione positiva.

Dato il contesto, sono state espresse anche critiche: è stato detto che il regolamento non sarebbe riuscito a indurre un progresso notevole in quei settori ove è particolarmente sentito il bisogno di indicazioni pediatriche, quali l'oncologia pediatrica. Tale affermazione si basa sul fatto che per la maggior parte dei piani d'indagine pediatrica il punto di partenza è un programma di R&S già in corso, relativo a un medicinale destinato all'età adulta. Conseguenza implicita di tale impostazione è che tali medicinali sono principalmente mirati alle malattie proprie degli adulti; il loro sviluppo avviene in settori medici contrassegnati da un bisogno (o da un mercato) della popolazione adulta. Ma i bisogni delle persone di questa fascia d'età sono spesso diversi da quelli della popolazione in età pediatrica.

Il regolamento concede inoltre deroghe qualora la malattia o l'affezione a cui è destinato il medicinale specifico si verifichi solo negli adulti. Tale impostazione normativa risulta insoddisfacente nel caso di malattie specifiche ed esclusive dell'età pediatrica. Essa inoltre limita i poteri e le possibilità del comitato pediatrico, in sede di esame e approvazione di un piano d'indagine pediatrica, relativamente agli studi che il comitato può chiedere a seguito della valutazione obiettiva e basata su evidenze scientifiche del composto in questione[19].

Tali vincoli e limitazioni vanno tenuti in considerazione nel giudicare il verosimile impatto del regolamento. Va inoltre tenuto presente l'effetto di strumenti quali il regolamento sui medicinali orfani, in quanto per esempio tutte le forme di cancro che colpiscono i bambini sono malattie rare e rientrano nell'ambito del quadro strategico dell'Unione in merito alle malattie rare.

Volendo fare un primo bilancio, i risultati citati al capitolo 4 della presente relazione e il numero di medicinali ai quali sono state riconosciute nuove indicazioni per uso pediatrico indicano la presenza di alcuni segnali incoraggianti al termine del primo quinquennio di esistenza del regolamento; è però troppo presto per una valutazione esaustiva.

[19] Causa T-52/09 *Nycomed v EMA*, non ancora pubblicata.

5.2. L'autorizzazione PUMA: una delusione

Il regolamento pediatrico ha introdotto un nuovo tipo di autorizzazione all'immissione in commercio: l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (abbreviata in PUMA). A titolo di incentivo per le ricerche sull'uso pediatrico dei medicinali non tutelati da brevetto che sono stati autorizzati per gli adulti, tale autorizzazione offre 8 anni di diritti esclusivi in materia di dati e 10 anni in materia di commercializzazione a qualsiasi medicinale non tutelato da brevetto sviluppato per l'uso esclusivo sulla popolazione pediatrica. L'obiettivo principale dell'autorizzazione PUMA è quindi stimolare la ricerca sui prodotti già esistenti. Tale formula ha ricevuto finanziamenti europei mediante i programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico dell'UE.

Ad oggi è stata però rilasciata una sola autorizzazione PUMA e vi sono pochi altri progetti attualmente in corso di realizzazione.

Né le industrie del settore né le reti accademiche hanno approfittato di tale opportunità nell'ampia misura che il regolamento intendeva assicurare. Pare che l'incentivo costituito dall'esclusività dei diritti in materia di dati e di commercializzazione non abbia effetto per tali medicinali, o, quantomeno, che il settore ritenga le attuali opportunità di mercato insufficienti a controbilanciare i rischi economici insiti nello sviluppo di un farmaco. I ricercatori non fanno partire sperimentazioni su medicinali che sono sul mercato già da anni. Le società farmaceutiche sembrano temere che l'esclusiva di mercato non impedirà ai medici di continuare a prescrivere medicinali concorrenti con la medesima sostanza attiva (pur se privi di indicazione medica riconosciuta all'uopo) a prezzi inferiori, o, in alternativa, che la sostituzione del medicinale specifico con forme destinate agli adulti, ma più economiche, avvenga a livello delle farmacie. Inoltre, le norme nazionali vigenti negli Stati membri in materia di prezzi dei farmaci e di rimborsi delle spese spesso impediscono che le successive negoziazioni sui prezzi possano ripagare il costo delle ricerche aggiuntive indispensabili per ottenere l'autorizzazione PUMA[20].

Nel contesto qui illustrato l'autorizzazione PUMA non ha finora corrisposto alle aspettative iniziali.

L'EMA accetterà in futuro piani d'indagine pediatrica per autorizzazioni PUMA che siano limitati a specifiche fasce d'età, invece di includere l'intera popolazione pediatrica. Ciò potrà forse bilanciare alcune delle riserve che attualmente frenano l'applicazione dell'autorizzazione PUMA su più ampia scala.

5.3. Nessuna ripercussione negativa sullo sviluppo dei medicinali per adulti

Alcuni studi precedenti all'adozione del regolamento ipotizzavano il rischio che le prescrizioni relative alle indagini pediatriche potessero rallentare il processo complessivo di sviluppo di un medicinale[21]. Il regolamento contiene già una risposta a tale possibile rischio e infatti, al fine di evitare possibili ritardi nell'approvazione di medicinali per le popolazioni non pediatriche, esso permette di concedere differimenti dell'avvio o del completamento di alcune o tutte le misure previste nel piano.

L'esperienza mostra che il differimento è uno strumento ampiamente utilizzato, dal che si può inferire che il rischio di ritardi nel trattamento delle domande relative a medicinali per gli

---

[20] Si vedano i risultati della consultazione pubblica svolta dalla Commissione in vista della presente relazione.

[21] Si veda in proposito il documento di lavoro dei servizi della Commissione: Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and amending Council Regulation (EEC) No 1786/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Extended impact assessment (COM/2004/599/F).

adulti è minimo. Si sono avuti alcuni problemi transitori, relativi a casi in cui il programma di sviluppo per gli adulti era già stato formulato all'entrata in vigore del regolamento, ma sembrano risolti.

Si era temuto inizialmente che alcune società avrebbero esitato a sviluppare nuove indicazioni mediche, forme farmaceutiche e vie di somministrazione per mercati di portata limitata e per medicinali a basso volume di vendite, temendo di trovarsi vincolate dall'obbligo di indagine pediatrica istituito dall'articolo 8 del regolamento. Non si riscontrano però prove che tale effetto si sia manifestato. Si può inoltre ritenere che l'incentivo di un'estensione potenziale del CPC per sei mesi abbia controbilanciato tale effetto, inducendo le società ad esaminare con maggiore attenzione i vantaggi offerti dall'estensione della gamma del medicinale, considerato anche il valore economico del premio istituito dal regolamento pediatrico.

Gli stakeholder del settore sostengono però che, in rari casi, lo sviluppo di nuovi medicinali ha subito ritardi o è stato abbandonato in previsione o a causa dei costi e delle prescrizioni aggiuntivi correlati al regolamento pediatrico. Nell'insieme non si hanno comunque prove che il regolamento abbia esercitato notevole impatto negativo sui medicinali destinati ad altre popolazioni.

Esiste invece qualche timore che le prescrizioni imposte dal regolamento possano rallentare il processo di autorizzazione dei medicinali con indicazioni ad esclusivo uso pediatrico, a causa dell'accresciuta complessità delle attività di R&S e degli iter autorizzativi per i medicinali rivolti ai bambini. Il vantaggio costituito dalla presentazione di un piano d'indagine pediatrica in tali casi sarà soggetto a valutazione più approfondita nella relazione programmata per il 2017.

5.4. Utilizzare al meglio le informazioni esistenti

Prima dell'adozione del regolamento pediatrico ci si era ampiamente interrogati sul numero effettivo di indagini che le società farmaceutiche avrebbero presentato in ottemperanza degli articoli 45 e 46. Le autorità competenti hanno ricevuto oltre 18 000 studi, dato che rivela la quantità impressionante di informazioni sugli usi pediatrici esistenti presso le imprese.

È peraltro vero che non tutte le informazioni presentate corrispondono agli standard attuali in materia di dati scientifici e ricerca clinica, e che la condivisione del lavoro per la valutazione delle informazioni richiede un forte impegno di tempo e risorse.

Al confronto con l'autorizzazione PUMA, tuttavia, tale disposizione ha avuto maggior successo, in termini di dati ottenuti e in quanto ha permesso di raccomandare e apportare modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto per certuni medicinali autorizzati. Nella consultazione pubblica al riguardo la Commissione definisce gli articoli 45 e 46 i "tesori nascosti" del regolamento.

Un inconveniente ancora in cerca di soluzione è però la riluttanza dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio ad aggiornare volontariamente il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ciò detto, il regolamento contiene meccanismi atti a superare tale riluttanza, in quanto attribuisce alle autorità competenti il potere di aggiornare autonomamente il riassunto delle caratteristiche e di modificare di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio. In applicazione inoltre della direttiva 2001/83/CE[22],articolo 23, e del regolamento (CE) n. 726/2004[23], articolo 16, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio hanno

[22] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67).

[23] Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

l'obbligo di aggiornare le informazioni relative al al prodotto tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti. Per quanto gli approcci basati sulla collaborazione siano da preferire, può essere necessario ricorrere a strumenti coercitivi se le società non rinunciano alle proprie riserve.

Le prescrizioni di cui agli articoli 45 e 46 costituiscono in linea generale uno strumento efficace ed adeguato per la raccolta e la valutazione delle indagini pediatriche.

5.5. Sperimentazioni cliniche condotte sulla popolazione pediatrica

Esiste un ampio consenso sul fatto che il regolamento pediatrico aumenterà il numero di sperimentazioni cliniche condotte su bambini, ma che gli scopi perseguiti vanno raggiunti senza sottoporre i bambini a sperimentazioni cliniche non indispensabili.

Sono particolarmente delicate al riguardo, tra le sottopopolazioni in età pediatrica, quelle più giovani, compresi i neonati. Ogni volta che si esamineranno domande e si dovrà decidere sull'opportunità di specifiche sperimentazioni cliniche, o di determinati studi, per tale fascia di età, si porrà costantemente la difficoltà di trovare un equilibrio tra i bisogni terapeutici di tale sottopopolazione e la sua peculiare vulnerabilità. Si continua quindi ad operare per sondare metodi alternativi, quali le tecniche di estrapolazione di dati, modellazione e simulazione, in modo da ridurre al minimo possibile il numero dei soggetti da coinvolgere nelle sperimentazioni. Il comitato pediatrico sta apportando un contributo attivo al fine di facilitare lo sviluppo e l'uso di tali metodi, comprese modalità non convenzionali di progettazione delle sperimentazioni.

Un altro nodo da risolvere consiste nell'evitare la duplicazione delle sperimentazioni richieste da piani separati d'indagine pediatrica elaborati da richiedenti diversi. Nel caso di società che si accingono allo sviluppo di medicinali in settori vicini, il piano d'indagine pediatrica approvato potrebbe imporre loro di eseguire ricerche in contesti simili. Sebbene sia altamente auspicabile che le società ricorrano ad approcci collaborativi, cosa effettivamente avvenuta in alcune occasioni, ciò spesso contrasta con la comprensibile riluttanza delle società a condividere dati con i propri concorrenti nelle fasi iniziali dello sviluppo di un prodotto, e a partecipare a confronti diretti. Tale situazione potrebbe mettere le società in concorrenza per il reperimento di ricercatori e di soggetti di studio, nonché comportare la duplicazione di alcune sperimentazioni, cosa non desiderabile né dal punto di vista scientifico né sotto il profilo etico.

Il comitato pediatrico può concedere deroghe all'obbligo di sperimentazione pediatrica qualora il medicinale in esame non rappresenti un beneficio terapeutico significativo rispetto alle terapie esistenti per i pazienti pediatrici, e ciò anche quando il medicinale è già autorizzato (articolo 11). Tale opzione però non risulta di particolare giovamento nelle fasi iniziali dello sviluppo del prodotto, nelle quali il comitato deve garantire un trattamento paritario e non discriminatorio.

Per evitare tali sperimentazioni non indispensabili è opportuno ricorrere alla trasparenza in materia di sperimentazioni in corso e completate. La situazione tuttora sottoposta a monitoraggio.

È da ultimo nell'interesse dell'UE che le sperimentazioni pediatriche derivanti da piani d'indagine pediatrica siano condotte all'interno dell'UE. Ciò in considerazione non tanto degli standard adottati per lo svolgimento della sperimentazione, dato che le sperimentazioni cliniche svolte al di fuori dell'UE devono rispettare le prescrizioni (etiche e scientifiche) delle

disposizioni dell'Unione in materia di sperimentazioni cliniche[24], quanto perché le ricerche condotte nell'UE potrebbero offrire ai pazienti di questa regione l'accesso a medicine innovative con tempestività. Non si hanno ad oggi dati sufficienti sul rapporto tra le sperimentazioni pediatriche condotte all'interno e al di fuori dell'UE. Sulla scorta però delle funzionalità sempre migliori della banca dati EudraCT si prevede una maggiore disponibilità di dati in vista della prossima relazione programmata per il 2017.

5.6. La diffusione delle notizie: trasmettere le informazioni nuove ai pazienti e ai professionisti della sanità

Affinché il regolamento consegua i suoi obiettivi è necessario che i dati sull'uso di uno specifico medicinale nella popolazione pediatrica vengano non solo raccolti, ma anche adeguatamente comunicati ai pediatri, in modo che questi se ne avvalgano nel loro lavoro quotidiano a beneficio dei loro pazienti.

A questo proposito alcuni studi pubblicati sulla stampa medica sembrano indicare che i medici curanti non sono consapevoli del volume effettivo di prescrizioni "off-label" di medicinali ai bambini. Vi si afferma inoltre che le abitudini in fatto di prescrizione dei medici curanti dipendono spesso dall'esperienza personale, piuttosto che da informazioni basate su esperienze concrete in pediatria[25].

Tali studi possono, nell'intento di giungere a categorie generali, non aver tenuto nel debito conto l'eterogeneità dei professionisti della sanità, la cui ricettività varia notevolmente in funzione del contesto lavorativo e del settore specifico di specializzazione. Al contempo tali osservazioni pongono forse in evidenza un ostacolo effettivo al raggiungimento degli obiettivi del regolamento pediatrico.

Le competenti autorità nazionali e le organizzazioni di professionisti della sanità sembrano particolarmente preparate per individuare i modi opportuni di garantire un adeguato flusso informativo. Alcuni Stati membri hanno già posto in essere un certo numero di strumenti per comunicare in modo efficiente ed efficace con i professionisti della sanità, ad esempio convegni a cadenza regolare, sistemi per la diffusione di informazioni sul web o formulari nazionali.

5.7. Oneri e vantaggi a confronto

Non vi è dubbio che il regolamento pediatrico, con le sue prescrizioni in materia di ricerca sui medicinali per uso pediatrico, impone alle società farmaceutiche notevoli oneri aggiuntivi. Si tratta però di un approccio che è stato adottato perché le forze di mercato si erano rivelate incapaci di indurre da sole un livello adeguato di ricerca.

Il regolamento impone alle società di presentare piani di indagine pediatrica nella fase iniziale dello sviluppo del prodotto. Le ricerche su una sostanza attiva possono però venire abbandonate in una fase successiva se studi ulteriori non confermano le speranze iniziali in relazione alla sicurezza e all'efficacia del medicinale. Per ogni medicinale che viene autorizzato ne esistono molti altri che non raggiungono mai la fase finale.

Ne deriva che non tutti i piani di indagine pediatrica approvati verranno completati, dato che le società potrebbero decidere di rinunciare allo sviluppo del corrispondente medicinale per adulti. È ancora troppo presto per disporre di statistiche affidabili sul rapporto tra i piani di

[24] Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34).

[25] Relazione quinquennale alla Commissione europea (si veda la nota n. 3), pag. 41.

indagine pediatrica completati e quelli non completati, ma nel contesto attuale non tutti i piani approvati sono destinati a tradursi in un medicinale autorizzato con un'indicazione pediatrica.

In termini di risultato la situazione comporta uno spreco relativo delle energie dedicate alla compilazione e al vaglio dei piani di indagine pediatrica. Stabilire in quale misura ciò sia controbilanciato dal vantaggio della presentazione dei dati in fase iniziale, grazie alla quale la ricerca sulle indicazioni pediatriche si inserisce senza scosse tra le attività generali di sviluppo del prodotto, sarà possibile solo dopo un monitoraggio ulteriore.

Non va inoltre perso di vista l'alto numero di modifiche apportate ai piani di indagine pediatrica. Le cifre sembrano suggerire che quasi tutti i piani abbiano subito almeno una modifica. A livello di elaborazione teorica, però, ciò non era imprevedibile, dato che i piani di indagine pediatrica vanno presentati in fase iniziale, che lo sviluppo di medicinali (sia per adulti sia per l'età pediatrica) è comunque lungo e che è elevato il numero di deroghe concesse. Avviene spesso che un piano di R&S debba venire adattato o modificato per tenere in debito conto i risultati iniziali. Ciò può anche essere dovuto a problemi di arruolamento dei soggetti o a modifiche alla progettazione rivelatesi indispensabili. Se da un lato si riconosce che le modifiche di grande portata di un piano vanno discusse con il comitato pediatrico, nel caso dei cambiamenti di minore impatto la questione non è definita con altrettanta chiarezza. Nel contesto dato, vi sono state diverse voci critiche del livello di dettaglio richiesto dall'EMA. Negli ultimi cinque anni l'EMA e il comitato pediatrico hanno operato al fine di dare una maggiore flessibilità ai piani in modo da accordare un margine di manovra che possa tener conto delle incertezze relative ad alcuni parametri di qualsiasi sperimentazione.

La Commissione intende comunque procedere a un riesame della propria comunicazione relativa al formato e al contenuto delle domande di approvazione o di modificazione di un piano di indagine pediatrica, in modo da tener conto delle esperienze acquisite, compreso l'alto numero delle richieste di modifica.

Un aspetto positivo da sottolineare è che le società chiedono effettivamente di usufruire dei premi previsti dal regolamento per controbilanciare gli oneri aggiuntivi a loro carico, in particolare della proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare. Il valore economico del premio dipende dal fatturato del medicinale in questione. Per i prodotti di grande successo commerciale si può trattare di grosse cifre, mentre l'effetto è ridotto per i prodotti di nicchia.

Una valutazione approfondita dell'impatto economico sarà inserita nella relazione del 2017 al fine di fare il bilancio degli oneri e dei premi, nonché dei vantaggi per la sanità pubblica.

6. PROSPETTIVA FUTURA: VERSO UN LIETO FINE?

Il titolo della presente relazione è "Medicinali migliori per i bambini: dall'ideazione alla realtà". I lettori di questo documento forse riterranno opportuno, vista la valutazione riportata in precedenza, aggiungere al titolo un punto interrogativo. È evidentemente ancora troppo presto per decidere in un senso o nell'altro. Nonostante gli oltre cinque anni di vigenza,le ripercussioni reali del regolamento sulla salute dei bambini si chiariranno solo col passar del tempo grazie all'accumulo di esperienze in merito.

Vi sono però segni incoraggianti. Lo sviluppo per uso pediatrico è divenuto parte integrante del processo complessivo di sviluppo dei medicinali nell'UE. Sono stati autorizzati e messi a disposizione dei pazienti diversi medicinali nuovi con indicazioni pediatriche e forme farmaceutiche adeguate alle fasce d'età interessate. L'elevato numero di piani di indagine pediatrica approvati indica che altri medicinali ancora sono in corso di elaborazione.

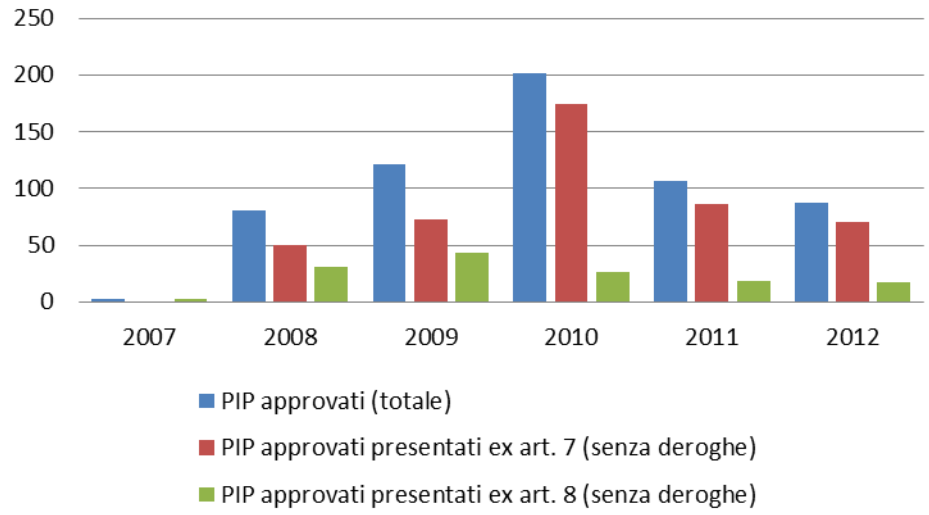
Va comunque evidenziato che sarebbe fuori luogo attendersi dal regolamento la soluzione di tutti i problemi. Si tratta piuttosto di un importante strumento catalizzatore mirato a migliorare la situazione dei pazienti più giovani.

Da ultimo, negli ultimi cinque anni si sono manifestati alcuni punti di debolezza e determinate lacune. Il loro impatto sull'effetto generale del regolamento richiede un attento monitoraggio. In base alle azioni delineate più sopra la Commissione intende apportare alcuni aggiustamenti alle forme di esecuzione attuali con il contributo dell'EMA.

Anche se i "medicinali migliori per i bambini" non sono ancora una realtà, tutte le parti interessate dovrebbero porsi come obiettivo far sì che tale strumento legislativo operi per il bene dei bambini, di modo che nella relazione del 2017 si possa discutere non già dell'eventuale aggiunta di un punto interrogativo al titolo della relazione, bensì dell'opportunità di aggiungervi un punto esclamativo.

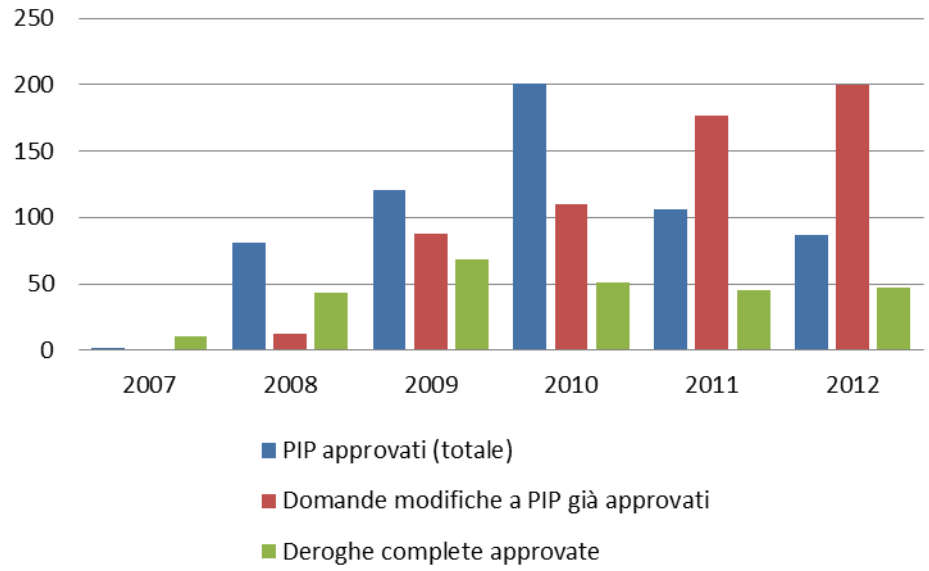
ALLEGATO I — Cifre e Tabelle

Tabella 1: Piani d'indagine pediatrica (PIP) 2007-2012



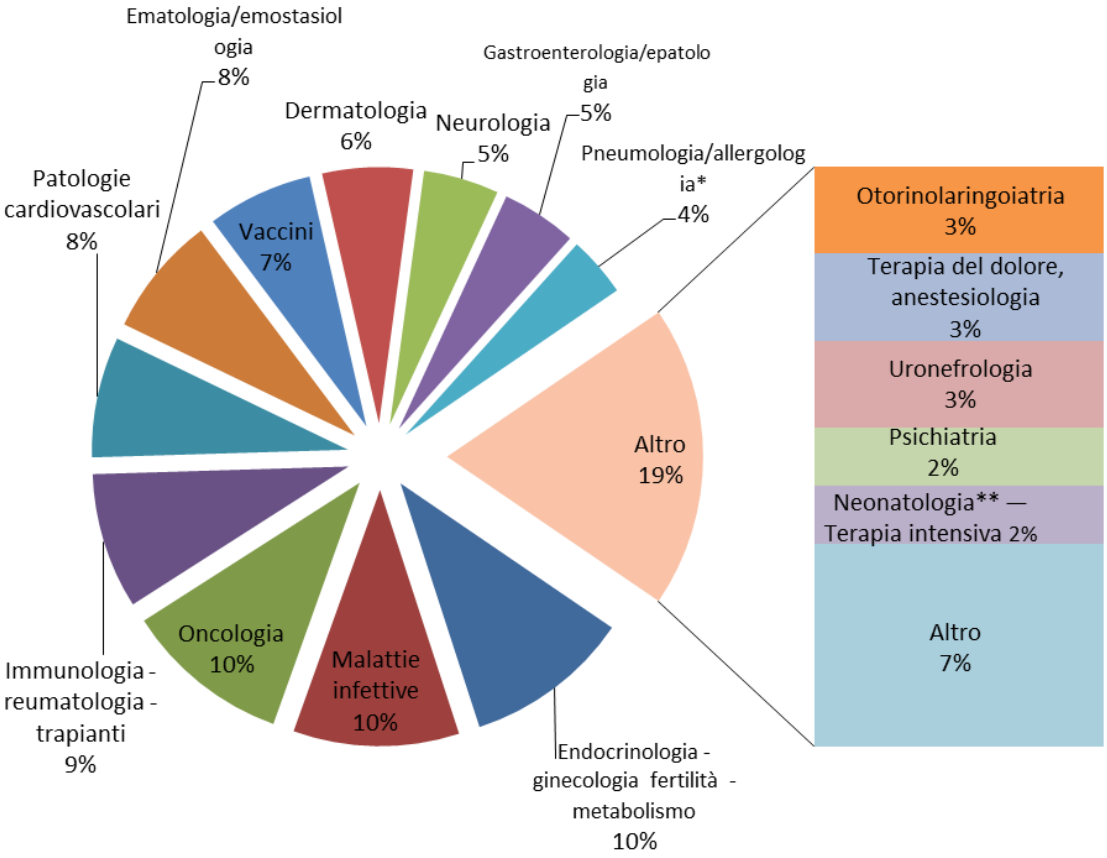
Fonte: Banca dati pediatrica dell'EMA. I numeri dei PIP approvati riflettono le decisioni EMA

Tabella 2: Piani d'indagine pediatrica (PIP) approvati, confronto con deroghe integrali e modifiche, 2007-2012



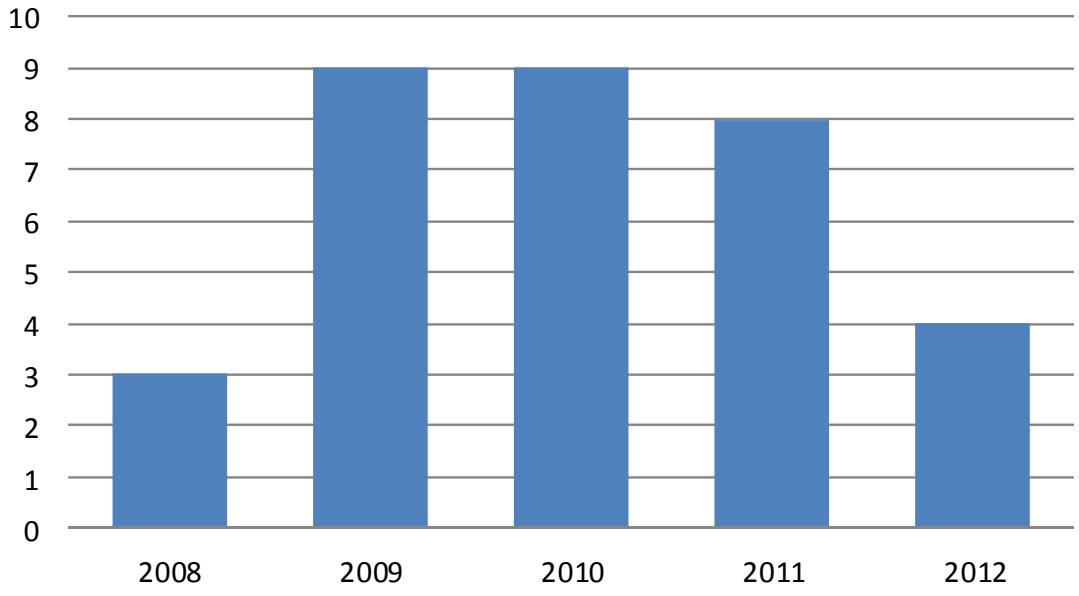
Fonte: Banca dati pediatrica dell'EMA. I numeri dei PIP approvati e delle deroghe rispecchiano le decisioni EMA.

Tabella 3: Settori terapeutici nei quali sono stati presentati piani d'indagine pediatrica (2007-2011)



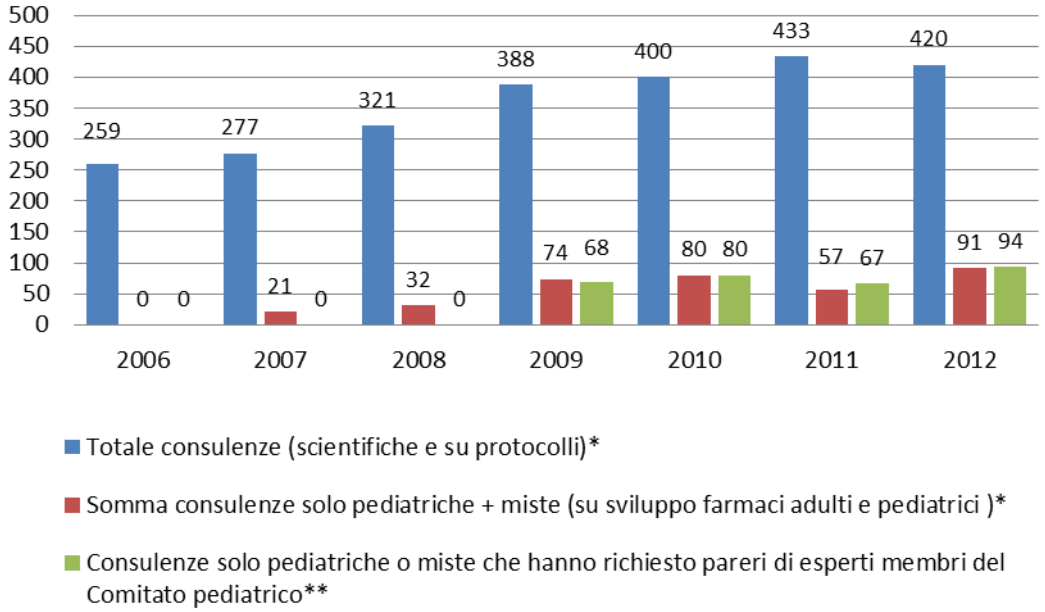
Fonte: Banca dati pediatrica dell'EMA. * Esclusi gli allergeni. ** Domande relative unicamente all'uso sui neonati.

Tabella 4: Numero di pareri di conformità adottati dal Comitato pediatrico, per anno



Fonte: Banca dati pediatrica dell'EMA.

Tabella 5: Consulenze scientifiche e assistenza per la redazione di protocolli, comprese attività di follow up, fornite dal gruppo di lavoro per la consulenza scientifica e dal comitato per i medicinali per uso umano, per anno



Fonte: Banche dati dell"EMA. * Anno della lettera informativa. ** Anno di inizio della procedura.

Tabella 6: Sperimentazioni cliniche pediatriche per anno di autorizzazione

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Sperimentazioni pediatriche (numero)	254	316	355	342	404	379	334	332
Sperimentazioni pediatriche incluse in un PIP* approvato	2	1	2	6	16	30	76	76
Percentuale, sul totale delle sperimentazioni pediatriche, di quelle inserite in un PIP approvato*	1%	0%	1%	2%.	4%	8%.	23%	23%
Totale delle sperimentazioni (adulti e/o bambini)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Percentuale delle sperimentazioni pediatriche sul totale delle sperimentazioni	8%	8%	7%	8%	9%	10%	9%	9%

Fonte: Estrapolato il 6 marzo 2013 dal magazzino di dati di EudraCT impiegando query predefinita e, se afferente a diversi Stati membri, contando solo la prima sperimentazione approvata.

* Tale informazione parziale impone ai promotori di usare un modulo (Clinical Trial Application form) disponibile solo a partire da novembre 2009 da utilizzare per la versione 8 di EudraCT (disponibile dal 2011).

Tabella 7: Numero di bambini da reclutare per sperimentazioni cliniche

Numero di soggetti	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Neonati pretermine	0	0	0	207	82	2 281	1 712
Neonati	0	0	5	64	169	1 105	1 172
Lattanti e bambini fino a 36 mesi	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Bambini	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Adolescenti	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Totale	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Per confronto: numero di sperimentazioni pediatriche	316	355	342	404	379	334	332

Fonte: Estrapolato il 6 marzo 2013 dal magazzino di dati di EudraCT impiegando una query predefinita e corretto mediante esclusione degli studi su "prodotti immunologici".

Tabella 8: Contributo dal bilancio UE per spese inerenti al regolamento pediatrico e all'EMA

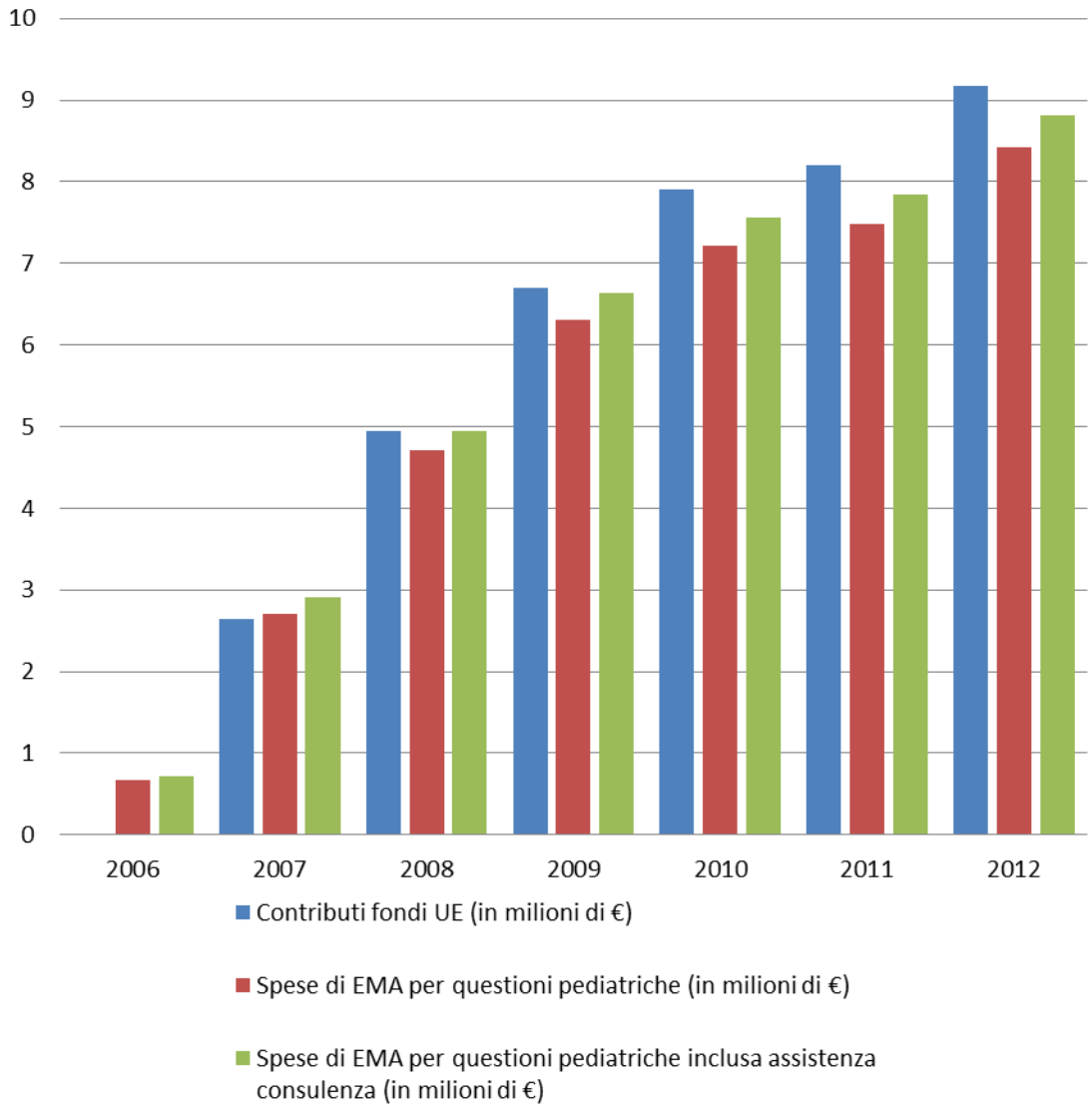


Tabella 9: Percentuale di risorse umane dell'Agenzia europea dei medicinali addette a questioni pediatriche, anni dal 2006 (cerchio interno) al 2012 (cerchio esterno)

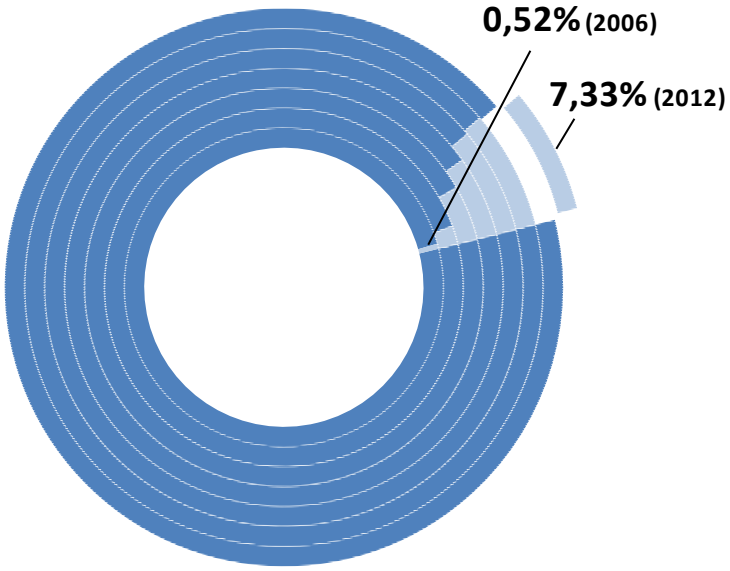


Tabella 10: Stati membri che, in regime di condivisione del lavoro su questioni pediatriche, hanno svolto il ruolo di relatore per la valutazione di studi presentati ex art. 46

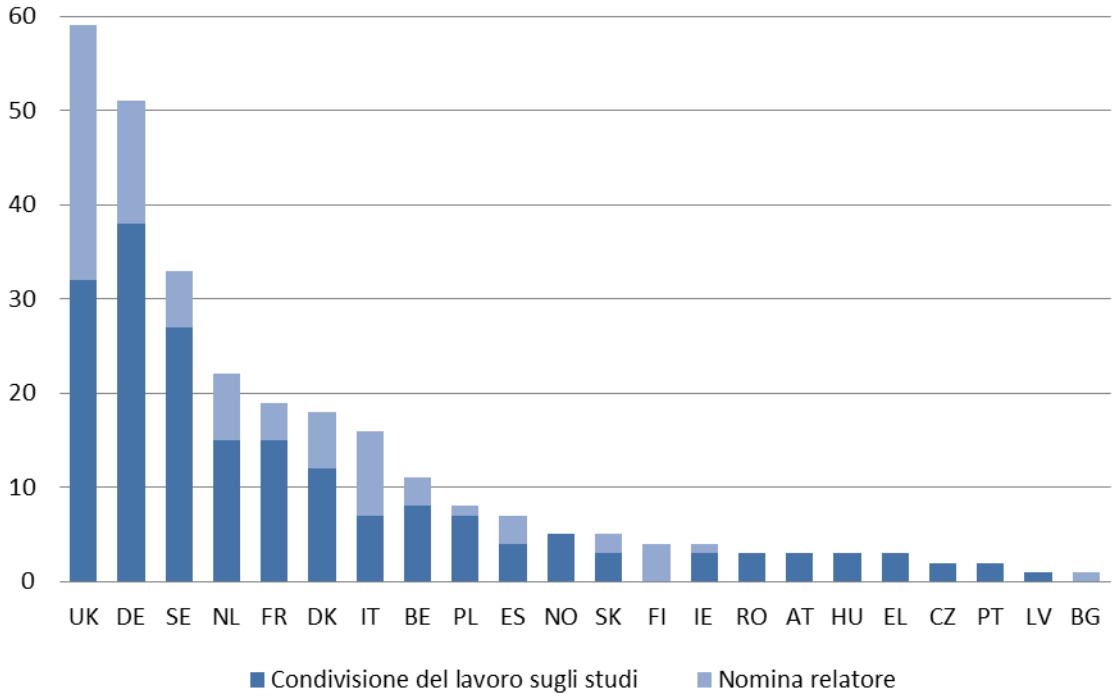


Tabella 11: Stati membri che, in regime di condivisione del lavoro su questioni pediatriche, hanno svolto il ruolo di relatore per la valutazione di studi presentati ex art. 45

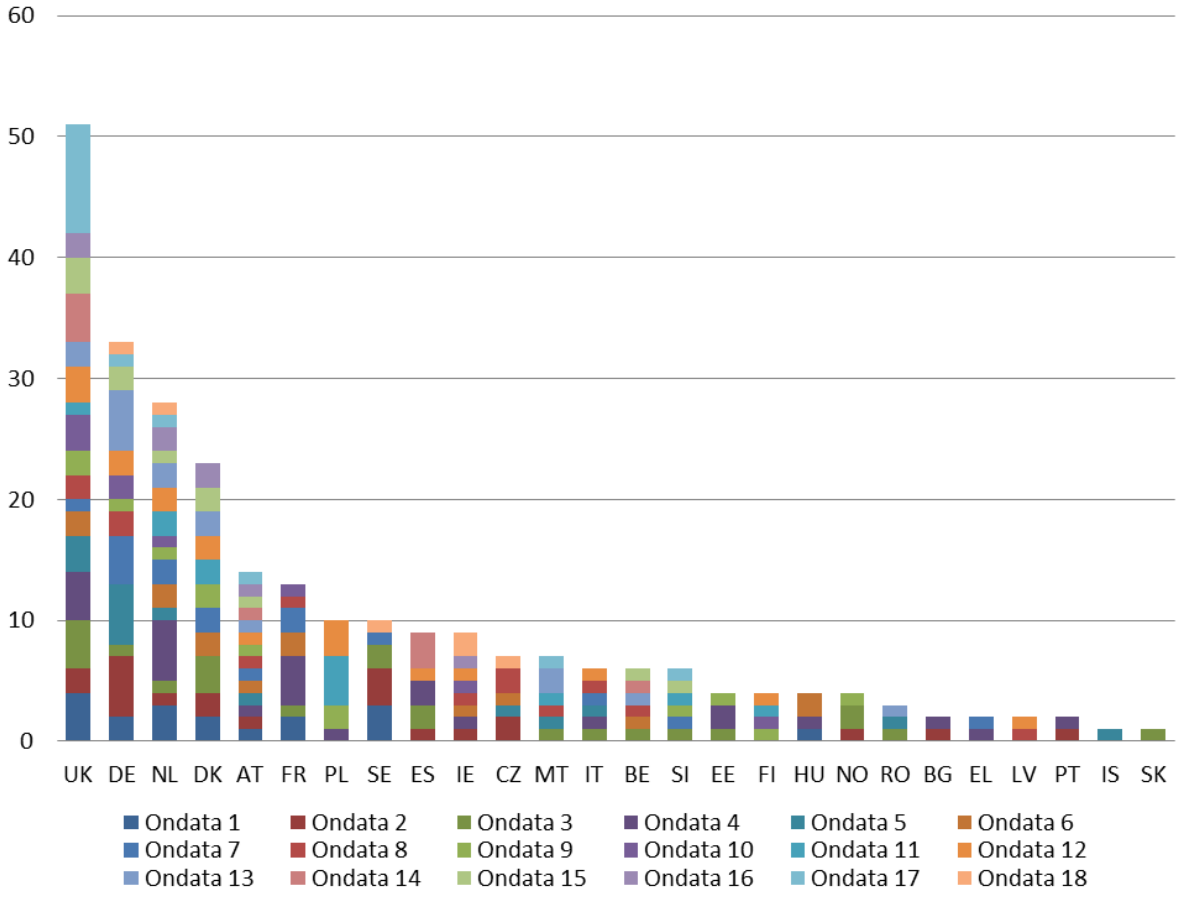
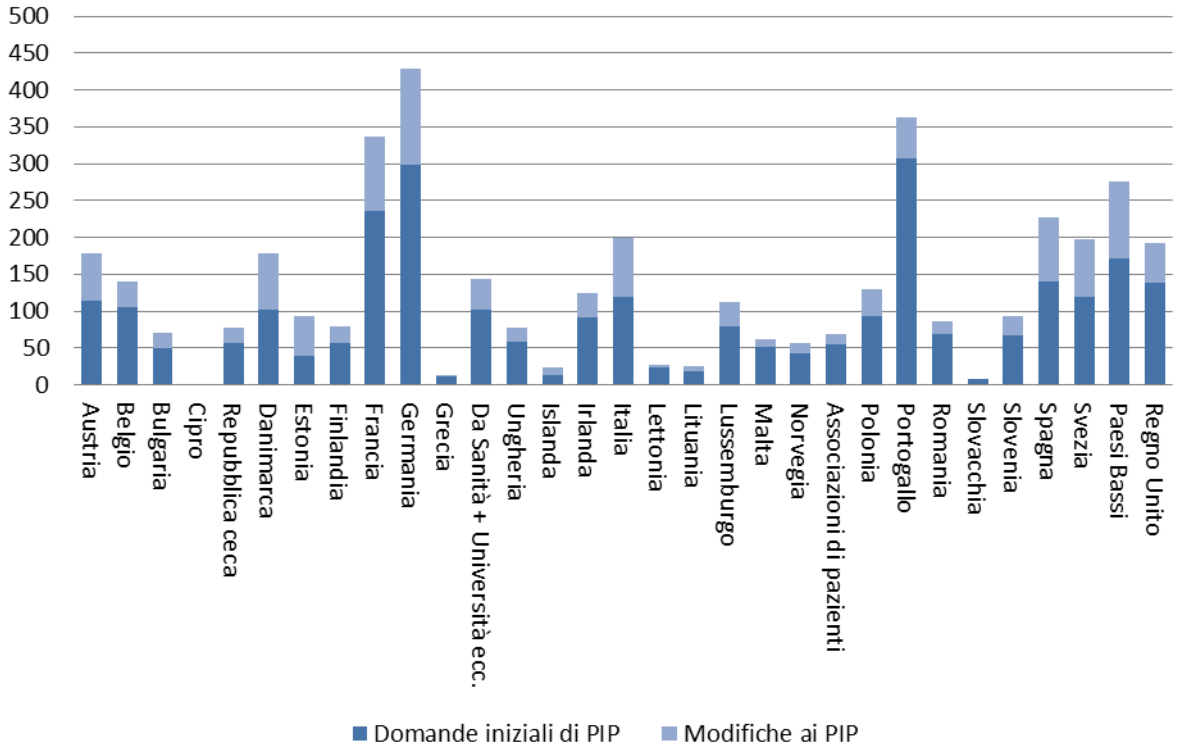


Tabella 12: Stati membri che hanno svolto il ruolo di relatore o effettuato revisione paritaria per gli iter seguiti dal comitato pediatrico dell'EMA (PIP iniziale/deroga o modifica di PIP approvato)



ALLEGATO II — Inventario dettagliato dei medicinali approvati per uso pediatrico con procedura centralizzata dopo l'entrata in vigore del regolamento pediatrico

Tabella 13: Medicinali approvati con procedura centralizzata a partire dal 2007 dotati di indicazione per uso pediatrico

Sostanza/e attiva/e	Nome commerciale	Anno di autorizzazione	In sede di prima autorizzazione, soggetto alle prescrizioni del regolamento pediatrico?	Indicazione solo per uso pediatrico o mista (uso pediatrico e negli adulti)?
Retapamulin	Altargo	2007	No	Mista
Nelarabina	Atriance	2007	No	Mista
Vaccino anti papillomavirus umano [tipi 16, 18]	Cervarix	2007	No	Mista
Idrossocobalamina	Cyanokit	2007	No	Mista
Idursulfase (idusulfase)	Elaprase	2007	No	Mista
Gadoversetamide	Optimark	2007	No	Mista
Betaina anidra	Cystadane	2007	No	Mista
Stiripentolo	Diacomit	2007	No	Per solo uso pediatrico
Mecasermina	Increlex	2007	No	Per solo uso pediatrico
Rufinamide	Inovelon	2007	No	Mista
Idroxicarbamide	Siklos	2007	No	Mista
Immunoglobulina umana normale (IVIg)	Flebogamma DIF	2007	No	Mista
Fluticasone furoato	Avamys	2008	No	Mista
Immunoglobulina umana normale	Privigen	2008	No	Mista
Lacosamide	Vimpat	2008	No	Mista
Micafungina	Mycamine	2008	No	Mista
Sapropterina	Kuvan	2008	No	Mista
Sugammadex	Bridion	2008	No	Mista
Tocofersolan (d-alfa-tocoferil polietilenglicole succinato)	Vedrop	2009	No	Per solo uso pediatrico
Mifamurtide	Mepact	2009	No	Mista
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	No	Mista
Tacrolimus	Modigraf	2009	No	Mista
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)	Synflorix	2009	No	Per solo uso pediatrico
Canakinumab	Ilaris (PIP non ancora completato)	2009	Sì	Mista
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)	Prevenar 13 (PIP non ancora completato)	2009	Sì	Per solo uso pediatrico
Vaccino meningococcico coniugato per gruppi a, c, w135 e y	Menveo	2010	Sì	Mista

Sostanza/e attiva/e	Nome commerciale	Anno di autorizzazione	In sede di prima autorizzazione, soggetto alle prescrizioni del regolamento pediatrico?	Indicazione solo per uso pediatrico o mista (uso pediatrico e negli adulti)?
Velaglucerase alfa	Vpriv (PIP non ancora completato)	2010	Sì	Mista
Vaccino antiinfluenzale (vivo, attenuato, nasale)	Fluenz (Waiver)	2011	Sì	Per solo uso pediatrico
C1-inibitore, umano	Cinryze (PIP non ancora completato)	2011	Sì	Mista
Diidroartemisinina / piperachina fosfato	Eurartesim (PIP non ancora completato)	2011	Sì	Mista
Midazolam	Buccolam	2011	Sì (PUMA)	Per solo uso pediatrico
Everolimus	Votubia (PIP non ancora completato)	2011	Sì	Mista
Tobramicina	Tobi Podhaler (PIP non ancora completato)	2011	Sì	Mista
Nomegestrolo / estradiolo	Ioa, Zoely	2011	Sì	Mista
Colistimetato di sodio	Colobreathe	2012	Sì	Mista
Mercaptopurina	Xaluprine	2012	No	Mista
Catridecacog	NovoThirteen	2012	Sì	Mista
Efavirenz	Efavirenz Teva	2012	No	Mista
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Sì	Mista
Desloratadina	Desloratadine ratiopharm	2012	No	Mista
Desloratadina	Desloratadine Actavis	2012	No	Mista
Perampanel	Fycompa	2012	Sì	Mista

Tabella 14: Elenco dei medicinali approvati con procedura centralizzata per i quali le indicazioni terapeutiche sono state estese o modificate per comprendere la popolazione pediatrica

Sostanza/e attiva/e	Nome commerciale	Data	Oggetto dell'estensione
Levetiracetam	Keppra	2007/ 2009	Estensione dell'indicazione per inserire la terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC) in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età, affetti da epilessia generalizzata idiopatica. Estensione dell'indicazione per inserire la terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria nei lattanti da 1 a <4 mesi.
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)	Prevenar	2007	Estensione dell'indicazione per inserire nuove informazioni sull'efficacia contro le malattie da Streptococcus pneumoniae dei sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F nelle otiti medie; estensione dell'indicazione, precedentemente

Sostanza/e attiva/e	Nome commerciale	Data	Oggetto dell'estensione
			relativa all'immunizzazione attiva contro la polmonite batteriemica, per inserire l'immunizzazione attiva contro la polmonite
Infliximab	Remicade	2007	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento di morbo di Crohn attivo grave nelle fasce d'età da 6 a 17 anni
Darbepoetina alfa	Aranesp	2007	Estensione dell'indicazione ai pazienti con insufficienza renale cronica, che ha limitato l'uso di Nespo ai soli soggetti pediatrici di età ≥ 11 anni.
Fosamprenavir	Telzir	2007	Estensione dell'indicazione di Telzir in combinazione con ritonavir per il trattamento di adulti infetti da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) in combinazione con altri medicinali antiretrovirali per includere le popolazioni pediatriche
Lamivudine / zidovudine	Combivir	2007	Estensione dell'indicazione per includere i pazienti pediatrici e sostituzione delle compresse rivestite con film con compresse rivestite con film divisibili
Desloratadina	Aerius	2007	Estensione dell'indicazione da "orticaria idiopatica cronica" a "orticaria"
Insulina glulisina	Apidra	2007	Estensione dell'indicazione per includere i pazienti a partire da 6 anni in base alle risultanze di 2 indagini pediatriche
Vaccino anti papillomavirus umano [tipi 6, 11, 16, 18](ricombinante, adsorbito)	Gardasil	2008	Estensione dell'indicazione per inserire la profilassi della neoplasia vaginale intraepiteliale ad alto rischio (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva negli adolescenti da 13 a 17 anni Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva nella popolazione pediatrica da 4 a 12 anni.
Caspofungina	Cancidas	2008	Estensione dell'indicazione per includere la popolazione pediatrica
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento della psoriasi a placche cronica grave in bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età non adeguatamente controllati con altre terapie sistemiche o fototerapie, o intolleranti; Estensione dell'indicazione per includere la fascia d'età inferiore per l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, portandola da "a partire dai 4 anni di età" a "a partire dai 2 anni di età"
Miglustat	Zavesca	2009	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento delle manifestazioni neurologiche progressive in pazienti adulti e pediatrici affetti da malattia di Niemann-Pick di tipo C
Tacrolimus	Protopic	2009	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento di mantenimento a seguito del completamento di uno studio con pazienti adulti e di uno con pazienti pediatrici
Tipranavir	Aptivus	2009	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento delle infezioni da HIV-1 in adolescenti a partire dai 12 anni di età sottoposti in precedenza a numerosi altri trattamenti con virus resistenti agli

Sostanza/e attiva/e	Nome commerciale	Data	Oggetto dell'estensione
			inibitori multipli della proteasi
Omalizumab	Xolair	2009	Estensione dell'indicazione per includere i bambini di età da 6 a <12 anni a titolo di terapia aggiuntiva per migliorare il controllo dell'asma allergica
Aripiprazolo	Abilify	2009	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento della schizofrenia negli adolescenti a partire dai 15 anni di età
Peginterferone alfa-2b	PegIntron	2009	Estensione dell'indicazione della terapia associata con peginterferone alfa-2b e ribavirina per includere il trattamento della popolazione pediatrica
Ribavirina	Rebetol	2009	Estensione dell'indicazione della terapia associata con peginterferone alfa-2b e ribavirina per includere il trattamento della popolazione pediatrica
Abatacept	Orencia	2010	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, di grado da moderato a grave, in pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con risposta insufficiente ad altri DMARD tra i quali almeno un inibitore di TNF (fattore di necrosi tumorale)
Atazanavir solfato	Reyataz	2010	Estensione dell'indicazione per Reyataz in capsule per inserire il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età infetti da HIV in associazione con altri farmaci antiretrovirali
vaccino contro morbillo-orecchioni-rosolia (vivo)	M-M-Rvaxpro	2010	Estensione dell'indicazione per inserire la somministrazione a bambini sani a partire dai 9 mesi di età
Ossido d'azoto	Inomax	2011	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento delll'ipertensione polmonare peri- e postoperatoria cardiochirurgica nei bambini
Tenofovir disoproxil fumarato	Viread	2011	Modifica dell'indicazione in base alle risultanze di uno studio sulla sicurezza e sull'efficacia in adolescenti da 12 a 18 anni già trattati con antiretrovirali
Paliperidone	Invega	2011	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento di sintomi psicotici o maniacali del disturbo schizoaffettivo
Sildenafil	Revatio	2011	Estensione dell'indicazione nei pazienti pediatrici di età da 1 a 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare
Immunoglobulina umana normale (IVIg)	Kiovig	2011	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento della neuropatia motoria multifocale e dell'ipogammaglobulinemia dopo trapianto allogeno ematopoietico di cellule staminali in adulti e bambini
Tocilizumab	Roactemra	2011	Estensione dell'indicazione per inserire il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare sistemica attiva in pazienti a partire dai 2 anni di età con inadeguata risposta a precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici
Vaccino pneumococcico polisaccaridico combinato (adsorbito)	Synflorix	2011	Estensione dell'indicazione per elevare il limite superiore di età per infanti e bambini da 2 anni a 5
Insulina detemir	Levemir	2011	Estensione dell'indicazione come terapia aggiuntiva del trattamento con liraglutide Estensione dell'indicazione ai bambini da 2 a 5 anni
Eculizumab	Soliris	2011	Estensione dell'indicazione per inserire la sindrome

Sostanza/e attiva/e	Nome commerciale	Data	Oggetto dell'estensione
			emolitica uremica atipica (SEUa) Aggiunta inoltre raccomandazioni su vaccinazione e profilassi antibiotica alla sezione 4.2 per il trattamento della SEUa in adulti e bambini.
Vaccino anti papillomavirus umano [typi 16, 18] (ricombinante, con adiuvanti, adsorbito)	Cervarix	2011	Estensione dell'indicazione ai bambini a partire dai 9 anni
Etanercept	Enbrel	2012	Estensione dell'indicazione relativa all'artrite idiopatica giovanile (AIG) per includere bambini e adolescenti con AIG estesa oligoarticolare a partire dai 2 anni di età, bambini e adolescenti con artrite associata ad entesite a partire dai 12 anni di età, e bambini e adolescenti con artrite psoriasica a partire dai 12 annidi età.
Vaccino contro morbillo-orecchioni-rosolia-varicella (vivo)	ProQuad	2012	Estensione della fascia di età dell'indicazione ai bambini a partire dai 9 mesi di età in circostanze particolari quali ad es. controllo di un focolaio

Un inventario più specifico e comprensivo di informazioni sui medicinali autorizzati a livello nazionale e sulle nuove vie di somministrazione o sulle nuove forme farmaceutiche è reperibile nell'Allegato II della Relazione quinquennale alla Commissione europea dell'EMA (in inglese).

ALLEGATO III — Elenco dei progetti finanziati

Elenco dei progetti relativi a medicinali non protetti da brevetto finanziati dalla Commissione europea attraverso il programma quadro dell'UE, settore Sanità: risultati del settore 4.2, medicinali non protetti da brevetto, inviti 2, 3, 4 e 5.

- HEALTH.2007-4.2-1 Adattare i medicinali non protetti da brevetto alle esigenze specifiche di popolazioni pediatriche.
- HEALTH.2009-4.2-1 Adattare i medicinali non protetti da brevetto alle esigenze specifiche di popolazioni pediatriche.
- HEALTH.2010.4.2-1 Medicinali non protetti da brevetto per i bambini. FP7-HEALTH-2010-single-stage (fase unica)
- HEALTH.2010.4.2-2 Iniziativa internazionale in ambito pediatrico. Rete di eccellenza.
- HEALTH.2011.4.2-1 Sperimentazioni cliniche su iniziativa dei ricercatori su medicinali non protetti da brevetto per i bambini.

Tabella 15: Progetti finanziati in materia di medicinali non protetti da brevetto (avviati entro il 1° gennaio 2012) ed eventuali PIP approvati.

N.	Acronimo	Anno d'inizio	Obiettivi	PIP approvato
1	KIEKIDS	2011	Sviluppare una formulazione pediatrica innovativa, adattata all'età, flessibile e sicura di **etosuccimide** per la cura dell'epilessia con assenze miocloniche	ND
2	NEO-CIRC	2011	Fornire dati sulla sicurezza e l'efficacia della **dobutamina**, svolgere studi preclinici, sviluppare biomarcatori dell'ipotensione e adattare una formulazione per neonati	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Sviluppare una formulazione per neonati di **idrocortisone** per il trattamento dell'insufficienza surrenale congenita e acquisita e per l'uso in oncologia (tumori cerebrali e leucemie)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Implementare una matrice infrastrutturale per stimolare e agevolare lo sviluppo e uso sicuro delle medicine sui bambini	ND
5	DEEP	2011	Valutare gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici nei bambini da 2 a 10 anni del **deferiprone** allo scopo di produrre un piano d'indagine pediatrica approvato da utilizzare a fini di regolamentazione	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Valutare gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici dell'**azitromicina** per il trattamento dell'ureaplasma e della displasia broncopolmonare nei neonati	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Valutare l'efficacia, la sicurezza, gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici di **adrenalina** e **dopamina** nel controllo dell'ipotensione neonatale nei prematuri e sviluppare e adattare una formulazione di entrambe adatta ai neonati per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico	ND / EMEA-001105-PIP01-10
8	PERS	2010	Concentrato su due indicazioni terapeutiche: uso del **risperidone** in bambini e adolescenti con disturbi del	EMEA-001034-

N.	Acronimo	Anno d'inizio	Obiettivi	PIP approvato
			comportamento senza ritardo mentale, e uso del risperidone in adolescenti affetti da schizofrenia	PIP01-10
9	NeoMero	2010	Rete europea policentrica per la valutazione farmacocinetica, della sicurezza e dell'efficacia del **meropenem** nella sepsi neonatale e nella meningite	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Valutare l'efficacia, la sicurezza, gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici dell'uso di **bumetanide** contro le convulsioni neonatali, compreso l'effetto sullo sviluppo neurologico, e sviluppare e adattare una formulazione di bumetanide adatta ai neonati per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico	ND
11	NEUROSIS	2009	Efficacia del **budesonide** nella riduzione della displasia broncopolmonare	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Valutare gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici della **doxorubicina**	ND
13	LOULLA & PHILLA	2008	Sviluppo di formulazioni liquide orali di **methotrexate** e 6-**mercaptopurina** per la leucemia linfoblastica acuta pediatrica	ND / ND
14	NeoOpioid	2008	Confronto tra **morfina** e **fentanyl** in termini di alleviamento del dolore nei prematuri	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Formulazioni liquide orali di **ciclofosfamide** e **temozolomide**	EMEA-000530-PIP02-11 / ND
16	TINN	2008	Valutare gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici di **ciprofloxacina** e **fluconazolo** nei neonati	ND

ND = non disponibile o non pertinente

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Sperimentazioni cliniche su iniziativa dei ricercatori su antibiotici non protetti da brevetto

Tabella 16: Sperimentazioni cliniche su iniziativa dei ricercatori su antibiotici non protetti da brevetto

N.	Acronimo	Anno d'inizio	Obiettivi	PIP approvato
1	MAGICBULLET	2012	Ottimizzazione del trattamento della polmonite associata a ventilazione con agenti antimicrobici non protetti da brevetto	ND
2	AIDA	2011	Valutazione dell'efficacia clinica di antibiotici non protetti da brevetto con approccio farmacocinetico/farmacodinamico per ottimizzare	ND

N.	Acronimo	Anno d'inizio	Obiettivi	PIP approvato
			l'efficacia e ridurre la resistenza	

ND = non disponibile