II

(Atti preparatori)

COMITATO ECONOMICO E SOCIALE EUROPEO

417^A SESSIONE PLENARIA DELL'11 E 12 MAGGIO 2005

Parere del Comitato economico e sociale europeo in merito alla Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004

COM(2004) 599 def. — 2004/0217 (COD)

(2005/C 267/01)

Il Consiglio, in data 12 novembre 2004, ha deciso, conformemente al disposto dell'articolo 251 del Trattato che istituisce la Comunità europea, di consultare il Comitato economico e sociale europeo in merito alla proposta di cui sopra.

La sezione specializzata Mercato unico, produzione e consumo, incaricata di preparare i lavori del Comitato in materia, ha formulato il proprio parere in data 20 aprile 2005, sulla base del progetto predisposto dal relatore BRAGHIN.

Il Comitato economico e sociale europeo, in data 11 maggio 2005, nel corso della 417^a sessione plenaria, ha adottato il seguente parere all'unanimità.

1. Sintesi delle indicazioni del Comitato

1.1 Il CESE considera prioritaria la tutela della popolazione pediatrica in quanto gruppo vulnerabile per le sue specifiche caratteristiche fisiologiche, psicologiche e di sviluppo. Ritiene di conseguenza che la decisione di richiedere o procedere con studi pediatrici debba essere basata su bisogni chiaramente identificati e motivati di ricerca, e che si debba garantire il rispetto delle condizioni etiche della sperimentazione stessa.

1.2 Il CESE concorda sull'opportunità di istituire nell'ambito dell'EMA un comitato pediatrico, che considera uno strumento idoneo a garantire una ricerca di qualità basata su principi scientifici ed etici. Suggerisce che al suo interno siano più ampiamente presenti competenze specifiche in campo pediatrico, sia di sviluppo che di utilizzo di farmaci pediatrici, e che sia aumentato il numero di esperti designati dalla Commissione.

1.3 Il CESE ritiene opportuno che di tale comitato pediatrico siano ampliate sin d'ora le responsabilità. Suggerisce in particolare che esso abbia un ruolo rafforzato nell'ambito della rete europea dei ricercatori e dei centri per gli studi nella popolazione pediatrica e che gli venga affidata la direzione scientifica

del programma di studi pediatrici denominato MICE (*Medicines Investigation for the Children in Europe*) che la Commissione si è impegnata a proporre con apposita iniziativa.

1.4 Il CESE condivide le procedure di autorizzazione proposte, e in particolare sostiene la nuova procedura AICUP (vale a dire l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico) prevista per i farmaci già in commercio. Propone inoltre di ricorrere ad una procedura centralizzata abbreviata, qualora i dati di sicurezza raccolti — in particolare attraverso il rapporto periodico di sicurezza — lo giustifichino. Propone inoltre di specificare che, ove in una sottopopolazione pediatrica specifica si verificano le condizioni per ricorrere alla procedura prevista per i medicinali orfani, il titolare di un'autorizzazione possa fare ricorso all'una o all'altra delle due procedure a sua scelta.

1.5 In considerazione dell'impegno di tempo e di risorse richiesti per gli studi pediatrici, nonché delle delicate questioni di etica e di *compliance* dei pazienti in età pediatrica che essi comportano, il CESE condivide l'opportunità di un sistema di premi e incentivi come articolato nella proposta, ma suggerisce di rafforzarli in taluni casi specifici.

1.6 Il CESE condivide l'obiettivo di fornire più ampie e diffuse informazioni a medici e operatori sanitari sui farmaci e sulla sperimentazione pediatrica, anche con l'utilizzo allargato della banca dati comunitaria EudraCT⁽¹⁾. Suggestisce inoltre una più ampia strategia di comunicazione, atta a favorire un uso sicuro ed efficace di medicinali nei bambini.

1.7 Il CESE ritiene necessaria un'analisi articolata della situazione epidemiologica infantile, degli approcci terapeutici e delle carenze attuali nella disponibilità di farmaci pediatrici, nonché del fenomeno delle prescrizioni di farmaci per uso pediatrico al di fuori delle indicazioni autorizzate.

1.8 Il CESE raccomanda di conseguenza che la Commissione si faccia parte attiva nel costituire una rete tra autorità responsabili e centri specializzati di indagine, per approfondire le conoscenze sui meccanismi della domanda di farmaci e sulle migliori prassi terapeutiche.

1.9 Il CESE auspica infine che siano ulteriormente rafforzati la collaborazione con l'OMS e il dialogo con le autorità internazionali competenti per accelerare l'approvazione di farmaci pediatrici evitando duplicazioni e inutili ripetizioni di studi clinici.

2. Introduzione

2.1 La popolazione pediatrica è un gruppo vulnerabile che si differenzia dagli adulti per le sue peculiari caratteristiche fisiologiche, psicologiche e di sviluppo, il che rende particolarmente importante la ricerca di medicinali orientata in funzione dell'età e dello sviluppo. Poiché si stima che oltre il 50 % dei medicinali impiegati per il trattamento di bambini in Europa non è stato sottoposto a prove né autorizzato per uso pediatrico, vi sono rischi per la salute e per la qualità di vita dei bambini europei in conseguenza della mancata sperimentazione e autorizzazione dei medicinali per tale uso.

2.2 L'eventuale preoccupazione circa la realizzazione di prove presso la popolazione pediatrica viene controbilanciata dalle considerazioni etiche riguardanti la somministrazione di medicinali ad una popolazione su cui non sono stati sperimentati e i cui effetti, positivi o negativi, sono quindi sconosciuti. Peraltro la direttiva comunitaria relativa alla sperimentazione clinica⁽²⁾ fissa criteri specifici per tutelare i bambini che partecipano a sperimentazioni cliniche nell'UE.

2.3 Gli obiettivi della proposta di regolamento sono:

— aumentare lo sviluppo dei medicinali per uso pediatrico,

⁽¹⁾ *European Clinical Trials Database*.

⁽²⁾ GU L 121 dell'1.5.2001.

— garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica formino oggetto di una ricerca di alta qualità,

— garantire che i medicinali impiegati per la popolazione pediatrica siano autorizzati specificamente per l'uso pediatrico,

— migliorare la disponibilità di informazioni sull'uso dei medicinali tra i bambini,

— raggiungere tali obiettivi senza sottoporre i bambini a sperimentazioni cliniche non necessarie e rispettando appieno le disposizioni della direttiva UE sulla sperimentazione clinica.

2.4 Per conseguire tali obiettivi la proposta contiene una serie di misure, le più rilevanti delle quali sono:

2.4.1 La costituzione in seno all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) di un comitato pediatrico. Tale comitato dovrebbe essere responsabile della valutazione e dell'approvazione dei piani di indagine pediatrica e delle relative richieste di deroghe e differimenti; esso dovrebbe altresì avere la responsabilità della valutazione di conformità dei dossier ai piani di indagine pediatrica approvati e alle prescrizioni comunitarie esistenti, dell'adozione di un inventario delle esigenze terapeutiche della popolazione pediatrica e di una più ampia informazione circa l'uso sicuro ed efficace dei medicinali nelle varie fasce pediatriche, anche al fine di evitare la duplicazione e la realizzazione di studi non necessari.

2.4.2 Gli studi sulla popolazione pediatrica si fonderanno su un piano di indagine pediatrica, approvato dal comitato pediatrico, prendendo in considerazione due principi fondamentali: gli studi saranno realizzati solo qualora presentino potenziali benefici terapeutici evitando ogni duplicazione; essi non dovranno causare ritardi nell'autorizzazione dei medicinali per altre popolazioni.

2.4.3 Tutti gli studi realizzati conformemente al piano di indagine pediatrica completato ed approvato dovranno essere allegati al momento della presentazione delle domande di autorizzazione per nuove sostanze attive, nonché per nuove indicazioni, forme farmaceutiche o vie di somministrazione di un farmaco autorizzato, a meno che il comitato pediatrico non abbia concesso una deroga o un differimento.

2.4.4 Al fine di creare uno strumento per fornire incentivi ai medicinali non protetti da brevetto viene proposto un nuovo tipo di autorizzazione all'immissione in commercio: l'AICUP. Essa si avvarrà delle attuali procedure di autorizzazione all'immissione in commercio, ma è destinata in maniera specifica ai medicinali sviluppati esclusivamente per uso pediatrico.

2.4.5 Per accrescere la disponibilità di medicinali pediatrici nella Comunità, poiché le prescrizioni contenute nella proposta sono legate a premi su scala comunitaria, e per evitare distorsioni della libertà di scambio all'interno della Comunità, si propone che vengano ammesse alla procedura comunitaria centralizzata le domande di autorizzazione all'immissione in commercio comprendenti almeno un'indicazione pediatrica basata sui risultati di un piano di indagine pediatrica approvato.

2.4.6 In caso di nuovi medicinali o di medicinali coperti da un brevetto o da un certificato protettivo complementare, se tutte le misure previste nel piano di indagine pediatrica approvato sono state rispettate, se il medicinale è autorizzato in tutti gli Stati membri e se le pertinenti informazioni relative ai risultati degli studi sono state inserite nelle informazioni relative al prodotto, si concederà una proroga di sei mesi del certificato protettivo complementare.

2.4.7 Incentivi simili sono proposti per i medicinali orfani, i quali, se ottemperano alle prescrizioni riguardanti l'uso pediatrico, beneficeranno di due anni supplementari di esclusiva di mercato oltre ai dieci normalmente previsti.

2.4.8 I farmaci già in commercio beneficeranno della tutela dei dati associata ad una nuova autorizzazione all'immissione in commercio, la AICUP.

2.5 La direttiva sulla sperimentazione clinica istituisce una banca dati comunitaria sulla sperimentazione clinica (EudraCT). Si propone di utilizzare questa banca dati come punto di partenza per le fonti informative su tutti gli studi pediatrici in corso o conclusi all'interno della Comunità e nei paesi terzi.

2.6 La Commissione intende esaminare la possibilità di istituire, tenendo in considerazione i programmi comunitari esistenti, un programma di studi pediatrici denominato «Indagini sui medicinali per i bambini d'Europa» (*Medicines Investigation for the Children of Europe*, MICE).

2.7 Si propone altresì di istituire una rete comunitaria che colleghi reti nazionali e centri di sperimentazione clinica allo scopo di formare le competenze necessarie a livello europeo, di agevolare la realizzazione degli studi, di accrescere la cooperazione e di evitare la duplicazione degli studi.

2.8 La proposta si basa sull'articolo 95 del Trattato CE. L'articolo 95, che prescrive la procedura di codecisione di cui all'articolo 251, costituisce la base giuridica per la realizzazione degli obiettivi stabiliti dall'articolo 14 del Trattato, fra cui la libera circolazione delle merci (articolo 14, paragrafo 2), in questo caso i medicinali per uso umano.

3. Osservazioni generali

3.1 Tutela della salute e sperimentazione clinica in età pediatrica

3.1.1 Il CESE considera prioritaria la tutela della popolazione pediatrica, in quanto gruppo vulnerabile per le sue specifiche caratteristiche fisiologiche, psicologiche e di sviluppo. Per conseguire tale obiettivo di fondo nel contesto dei farmaci pediatrici vi sono alcune condizioni da rispettare:

- gli studi clinici pediatrici devono essere effettuati solamente se necessari, evitando inutili duplicazioni,
- la sperimentazione clinica deve essere adeguatamente controllata e monitorata, e condotta secondo l'imperativo etico di proteggere al massimo il paziente pediatrico,
- adeguati processi di informazione e di comunicazione devono garantire una più approfondita conoscenza degli approcci terapeutici auspicabili in questo gruppo di popolazione,
- meccanismi di farmacovigilanza attiva devono permettere un aggiornamento costante e scientificamente fondato delle prassi terapeutiche in pediatria.

3.1.2 Il CESE ritiene di conseguenza che la decisione di richiedere o procedere con studi pediatrici debba essere basata su bisogni chiaramente identificati e motivati di ricerca, per cui andrebbe verificato se:

- le informazioni attualmente disponibili sul prodotto farmaceutico sono effettivamente adeguate per assicurare un uso sicuro ed efficace nei bambini, ⁽³⁾
- la dimensione potenziale di utilizzo nella popolazione pediatrica (attuale o prevedibile) è significativa, ⁽⁴⁾
- il farmaco plausibilmente apporterà un beneficio,
- le conoscenze scientifiche e mediche aggiuntive acquisite nell'uso di un farmaco già in commercio suggeriscono un significativo beneficio nell'uso in pediatria.

⁽³⁾ Negli USA la FDA può chiedere di condurre una sperimentazione per l'uso pediatrico quando i farmaci presenti sul mercato presentano un «*inadequate labelling*» che potrebbe sottoporre i pazienti a rischi significativi.

⁽⁴⁾ Negli USA la FDA definisce come «sostanziale» un numero di pazienti pediatrici pari a 50.000, ed è questa la soglia oltre la quale può chiedere ad un'azienda di condurre sperimentazioni cliniche pediatriche.

3.1.3 In base a tali considerazioni, il CESE ritiene opportuno che anche nel testo dell'articolato (e non solo in quello dei considerandi) si faccia riferimento alle norme etiche e alle prescrizioni specifiche di tutela dei minori contenute nella direttiva concernente la sperimentazione clinica e l'applicazione della buona pratica clinica⁽⁵⁾. È inoltre opportuno che i criteri generali cui il comitato pediatrico dovrà attenersi nella approvazione del Piano di indagine pediatrica (PIP) tengano conto delle raccomandazioni dell'*International Conference on Harmonisation* in materia⁽⁶⁾ e che essi siano conformi alla direttiva 2001/20/CE sulla sperimentazione clinica, per assicurare il rispetto delle condizioni etiche della sperimentazione stessa.

3.1.4 Il CESE chiede pertanto che il *focus* della proposta sia veramente il paziente pediatrico con le sue esigenze di salute, e che si affronti in tale ottica la problematica dell'approccio medico e quindi delle informazioni di pratica clinica e terapeutica di cui devono disporre il personale medico e, per le attività di loro competenza, gli operatori sanitari per gestire quel particolare paziente che necessita delle loro cure.

3.2 Carenza di informazioni propedeutiche nell'utilizzo dei farmaci

3.2.1 Il CESE ritiene insufficiente l'analisi della situazione corrente, delle cause e dei rischi, trattata nelle poche pagine dell'EIA (*Extended Impact Assessment* — Valutazione d'impatto approfondita) e neppure menzionata nella relazione della proposta di regolamento.

3.2.1.1 Sarebbe stato opportuno premettere un'analisi della situazione epidemiologica infantile e delle carenze nell'armamentario terapeutico attuale, e di conseguenza indicare gli indirizzi di ricerca auspicabili, identificando le priorità di ricerca da sostenere attraverso il finanziamento comunitario (nell'ambito della discussione in corso sul 7° programma quadro di ricerca). Tale analisi avrebbe permesso inoltre di valorizzare il lavoro già svolto dal CHMP *Paediatric Expert Group*, che ha predisposto una lista di 65 sostanze attive fuori brevetto da considerare prioritarie per la R&S in campo pediatrico, e di favorire ed accelerare i lavori in corso per la messa in opera del citato programma di studi pediatrici MICE.

3.2.1.2 Mentre per le patologie con maggior prevalenza in età pediatrica c'è un mercato di dimensioni sufficienti, per cui l'industria farmaceutica è interessata allo sviluppo di nuove indicazioni pediatriche o di nuove formulazioni più adatte alla popolazione pediatrica grazie al probabile ritorno sull'investimento, per le patologie più rare o per specifici sottogruppi di età il costo dello sviluppo rispetto al ritorno sull'investimento è

eccessivo, e l'industria (specialmente la piccola/media industria farmaceutica europea) non può affrontarlo senza validi incentivi o finanziamenti alla ricerca. Specialmente per le patologie più rare in specifici sottogruppi di età è necessario individuare ulteriori strumenti idonei a compensare gli elevati investimenti in risorse umane, tempo e denaro richiesti dallo sviluppo pediatrico.

3.2.2 Sarebbe stato parimenti opportuno procedere a un'analisi più approfondita del fenomeno delle prescrizioni di farmaci per uso pediatrico al di fuori delle indicazioni autorizzate (le cosiddette prescrizioni *off-label*), cercando di individuare da un lato le dimensioni reali del fenomeno e dall'altro le conseguenze in termini di danni concreti legati ad un uso improprio dei farmaci. Conoscere più a fondo tale realtà avrebbe potuto consentire un'analisi più solida dei mezzi per porvi rimedio e dei meccanismi incentivanti da utilizzare.

3.2.2.1 Il CESE è consapevole del fatto che le informazioni al riguardo sono eterogenee, che esse sono raccolte negli Stati membri da enti diversi, con modalità molto varie e in modo incompleto e difforme, e che quindi la loro comparabilità e la possibilità di estrapolare considerazioni generali scientificamente fondate sono dubbie. Uno studio sulle prescrizioni e l'utilizzazione dei farmaci, malgrado i limiti citati, permetterebbe di avere una prima sia pur grossolana panoramica delle discrepanze rilevabili nelle dimensioni e nelle dinamiche delle classi terapeutiche e delle sostanze attive utilizzate, talvolta senza una giustificazione terapeutica scientificamente fondata.

3.2.2.2 Una ulteriore lacuna è rappresentata dall'assenza di un'analisi delle differenze nella pratica medica dei vari Stati membri, sicuramente rilevante in base ai dati aggregati sulle classi di farmaci prescritti nelle varie patologie. Il CESE ritiene tale analisi non solo ormai indilazionabile, ma anche particolarmente utile per garantire quel bene primario che è la salute del cittadino. Tenendo conto che i processi formativi dei professionisti, le modalità di assistenza sanitaria e la fornitura di cure e di farmaci sono di competenza degli Stati membri, il CESE auspica che quanto prima si applichi anche per l'uso del farmaco il «metodo aperto di coordinamento». Auspica altresì che, per il bene della salute del cittadino, si possa pervenire in tempi ragionevoli, con il contributo attivo delle associazioni mediche e delle associazioni dei pazienti, ad una serie articolata e concordata di linee guida sulle migliori prassi mediche nelle diverse aree terapeutiche e nelle varie fasce della popolazione dei pazienti, compresa la popolazione pediatrica.

⁽⁵⁾ GU L 121 dell'1.5.2001.

⁽⁶⁾ In particolare ci si riferisce alla linea guida ICH E 11 che recita: «*The ethical imperative to obtain knowledge of the effects of medicinal products in paediatric patients has to be balanced against the ethical imperative to protect each paediatric patient in clinical trials.*»

3.2.3 In parallelo avrebbe dovuto essere effettuata un'analisi delle risultanze del monitoraggio e della farmacovigilanza, in cui la normativa europea si pone certamente all'avanguardia: la rete di farmacovigilanza dovrebbe avere già evidenziato l'esistenza o meno di usi impropri e, indirettamente, di lacune terapeutiche, per cui una politica di informazione appropriata avrebbe già potuto essere impostata dalle autorità comunitarie in collaborazione con le autorità nazionali responsabili.

3.2.4 Di fronte ad un fenomeno diffuso di prescrizione *off-label*, ci si deve porre il quesito della sufficienza o meno di un approccio mirato alla procedura di autorizzazione (come è il caso della proposta in oggetto). A parere del Comitato sarebbe stato auspicabile proporre in parallelo delle azioni volte a creare una cultura corretta del farmaco pediatrico, sia per il medico, sia per gli operatori sanitari in genere, sia anche per i genitori. Per quanto riguarda questi ultimi, infatti, la loro comprensibile ansia di eliminare i sintomi e la sofferenza dei figli legata alla malattia spesso li induce ad una pressione sul medico per ottenere una prescrizione precoce, non sempre calibrata alle reali necessità del piccolo paziente.

3.2.5 Un ulteriore aspetto non preso in considerazione è l'importanza del farmacista nell'orientare le decisioni di acquisto e nel consigliare un uso appropriato del farmaco: una politica attiva di educazione da un lato e una rigorosa farmacovigilanza dall'altro dovrebbero trovare un valido supporto in questa categoria di operatori sanitari.

3.2.6 Sarebbe opportuno un approfondimento di analisi dei dati di sicurezza d'uso disponibili, in particolare della farmacovigilanza, per valutare se i diversi approcci prescrittivi nei vari Stati membri dell'UE e le diversità di classificazione dei farmaci comportino conseguenze differenziate in termini di uso improprio e di reazioni avverse.

3.2.7 Il CESE è consapevole che tali aspetti esulano dall'obiettivo primario della proposta in oggetto, ma raccomanda che la Commissione si faccia parte attiva nel costituire una rete tra autorità e centri specializzati di indagine al fine di meglio conoscere i meccanismi che indirizzano la domanda di farmaci, il loro uso razionale, le migliori prassi terapeutiche e altri aspetti simili, favorendo in tal modo l'armonizzazione del mercato interno anche in campo farmaceutico.

3.3 Il comitato pediatrico e la sperimentazione clinica

3.3.1 Il CESE concorda sull'opportunità di istituire nell'ambito dell'EMA un comitato pediatrico. I compiti previsti per tale comitato sono estremamente vari e vanno dalla valutazione dei contenuti e delle modalità di qualsiasi piano di indagine pediatrica alla valutazione preventiva dei potenziali benefici terapeutici per la popolazione pediatrica, dall'assistenza scienti-

fica per l'elaborazione di tali piani all'esame della rispondenza alle buone pratiche cliniche degli studi condotti, dall'inventario terapeutico al sostegno e consulenza da fornire per l'istituzione di una rete europea dei ricercatori e dei centri dotati di competenze specifiche nell'esecuzione degli studi nella popolazione pediatrica. A tutti questi compiti va infine aggiunta la responsabilità di evitare la duplicazione degli studi.

3.3.2 In conseguenza di tale ampio spettro di responsabilità, il CESE ritiene non siano del tutto adeguate le competenze indicate all'articolo 4, paragrafo 1, in particolare per quanto riguarda la metodologia di sviluppo preclinico e clinico (in particolare esperti in farmacologia e tossicologia, farmacocinetica, biometria e biostatistica), gli specialisti (inclusi i neonatologi) delle aree pediatriche relative ai più rilevanti gruppi terapeutici, gli esperti di farmacoepidemiologia. Suggerisce altresì che sia ampliato il numero di esperti designati dalla Commissione, e che tra essi siano compresi rappresentanti di strutture di cura per l'infanzia.

3.3.3 Il CESE prende atto della definizione di popolazione pediatrica come «la parte della popolazione con età da zero a 18 anni» (art. 2), consapevole che al riguardo non si è pervenuti ad una definizione univoca neppure nell'ambito della ICH. Auspica peraltro che il comitato pediatrico nel fissare gli studi specifici per ogni sottopopolazione, eviti di sottoporre a prove non necessarie la popolazione non a rischio per costituzione ed età.

3.3.4 Il CESE considera corretto il principio che i piani di indagine pediatrica siano presentati nel corso dello sviluppo di un nuovo farmaco, e ritiene molto positiva la possibilità di un continuo dialogo tra proponente e comitato pediatrico. Esprime però perplessità sulla richiesta di presentarli «al più tardi, salvo eccezioni, alla conclusione degli studi farmacocinetici» (art. 17, par. 1). Infatti in tale fase non si sono ancora completati gli studi sulla sicurezza della molecola nella popolazione dei pazienti adulti, e quindi il profilo di sicurezza non è ancora ben delineato. Di conseguenza non si è ancora in grado di formulare un piano di indagine pediatrica completo e ben articolato (specialmente per i vari sottogruppi della popolazione pediatrica), col rischio di iniziare studi non necessari oppure da ripetere per dosaggi diversi da quelli inizialmente previsti.

3.3.5 Il CESE teme inoltre che tale richiesta possa tradursi in un ritardo nello sviluppo di nuovi farmaci per la popolazione adulta, mentre in una fase più avanzata dello sviluppo si potrebbero meglio identificare le popolazioni a rischio, incluse quelle pediatriche, concentrare gli sforzi di ricerca sulle informazioni importanti mancanti, e proporre piani di farmacovigilanza attiva più mirati.

3.3.6 Il CESE manifesta la sua perplessità sulla proposta che «qualsiasi studio concluso prima dell'adozione della presente proposta legislativa non possa essere ammesso a ricevere i premi e gli incentivi comunitari proposti. Tali studi verranno invece presi in considerazione per quanto riguarda le prescrizioni contenute nella proposta, e le imprese saranno tenute obbligatoriamente a presentarli alle autorità competenti una volta adottata la presente proposta» (7). Tale affermazione infatti rischia di rallentare o ridurre gli studi in corso o programmati dalle imprese, in attesa che il regolamento assuma la sua veste definitiva e diventi operativo in tutta l'UE.

3.4 I meccanismi di incentivazione

3.4.1 Il CESE condivide la necessità di trovare forme di incentivazione adeguate affinché gli studi clinici pediatrici siano condotti secondo le migliori prassi e nel rispetto delle regole etiche, e affinché l'armamentario terapeutico dei pediatri, degli istituti clinici e dei reparti ospedalieri pediatrici sia quanto prima arricchito di farmaci sicuri, efficaci e di qualità concepiti e studiati per una popolazione pediatrica, nella logica delle indicazioni contenute nella risoluzione del Consiglio del 14 dicembre 2000 ed anche tenendo conto dell'esperienza maturata negli USA grazie alla legislazione specifica ivi introdotta (8).

3.4.2 L'impegno di tempo e di risorse richiesto per tale genere di studi, nonché le delicate questioni di etica e di *compliance* dei pazienti in età pediatrica che essi comportano, spiegano perché le forze di mercato da sole non abbiano portato allo sviluppo di farmaci a pieno titolo «pediatrici». Consapevole di questa situazione, il CESE ritiene che gli incentivi e i premi previsti per le varie situazioni non siano sempre adeguati.

3.4.2.1 In particolare il prolungamento di sei mesi del certificato di protezione complementare non sembra rappresentare un beneficio sufficiente per compensare i maggiori costi (e i rischi anche di ritardo nel completamento del dossier e nell'autorizzazione) che gli studi pediatrici possono rappresentare per un prodotto nuovo. È pur vero che sono previste correttamente possibilità di deroga e di differimento, ma divenendo la ricerca pediatrica obbligatoria, l'impegno risulta particolarmente costoso e duraturo.

3.4.2.2 Il CESE vede con preoccupazione il processo in atto di concentrare gli sforzi di ricerca e sviluppo verso sostanze attive con ampie potenzialità di mercato, le quali assorbono una parte crescente degli investimenti in ricerca e sviluppo, mentre sono poste in secondo piano sostanze potenzialmente destinate a segmenti più limitati o a nicchie di mercato. Se tale meccanismo si verificasse per i nuovi farmaci pediatrici, non si potrebbe conseguire l'obiettivo di dotarsi in tempi ragionevoli di un armamentario terapeutico pediatrico realmente innova-

tivo e di dimensioni sufficientemente ampie. Il CESE auspica che tale rischio sia attentamente monitorato, ed analizzato espressamente nell'ambito della prevista relazione generale sulle esperienze acquisite nell'applicazione del regolamento.

3.4.3 La nuova procedura prevista al Titolo III, Capo 2 (AICUP) per i farmaci già in commercio e non protetti dal brevetto o dal certificato di protezione complementare costituisce un'importante e valida innovazione nelle procedure disponibili per l'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico: la possibilità di seguire la procedura centralizzata anche se l'iniziale autorizzazione di un farmaco per adulti è stata ottenuta attraverso la procedura nazionale rappresenta una valida opportunità.

3.4.4 Sono apprezzabili anche alcune aperture sul piano della flessibilità delle procedure, in particolare la possibilità di fare riferimento a dati esistenti contenuti nel dossier del farmaco già autorizzato (art. 31.4), e di utilizzare un marchio già noto con la semplice aggiunta in esponente del logo «P» (art. 31.5). In tal caso il CESE suggerisce che siano messi in evidenza anche sull'astuccio la forma farmaceutica e la posologia, se modificate come probabile ad uso pediatrico.

3.4.5 Il CESE nota peraltro che a fronte di tale flessibilità si riscontrano delle rigidità che possono disincentivare la ricerca pediatrica, come in particolare l'obbligo di disporre di un'autorizzazione in tutti gli Stati membri per beneficiare dei previsti sei mesi di proroga del certificato protettivo complementare (CPC). Il Comitato ritiene che tale disposizione sia eccessiva, specialmente in una Unione allargata, e che di fatto ne possano usufruire solo le grandi imprese multinazionali per prodotti farmaceutici di sicuro successo.

3.4.6 Qualche perplessità desta anche l'affermazione che tutti i dati dello sviluppo devono essere resi noti, cosa che modifica in realtà la normativa vigente sulle informazioni e i dati dei dossier per l'autorizzazione alla messa in commercio. Anche questa impostazione sembra costituire un disincentivo ad iniziare la ricerca su forme farmaceutiche e dosaggi idonei all'uso pediatrico per i farmaci già in commercio e di uso consolidato.

3.5 Informazioni sull'uso di medicinali in campo pediatrico

3.5.1 Fra gli obiettivi della proposta figura quello di aumentare le informazioni disponibili circa l'uso dei medicinali in campo pediatrico. Il CESE concorda con l'affermazione che una maggiore disponibilità di informazioni può favorire l'uso sicuro ed efficace di medicinali nei bambini e promuovere in questo modo la salute pubblica, e che la disponibilità di queste informazioni può contribuire ad evitare la duplicazione e la realizzazione di studi non necessari sui bambini.

(7) Dalla relazione introduttiva, *Informazioni sull'uso dei medicinali in campo pediatrico*, pag. 8.

(8) *Best Pharmaceuticals for Children Act*, 1.4.2002, Public Law n. 107-109.

3.5.2 Il CESE condivide di conseguenza la proposta di utilizzare la banca dati comunitaria sulla sperimentazione clinica (EudraCT) istituita dalla direttiva sulla sperimentazione clinica, come punto di partenza per le fonti informative su tutti gli studi pediatrici in corso o conclusi all'interno della Comunità e nei paesi terzi.

3.5.2.1 Appaiono peraltro insufficientemente determinate le modalità di utilizzo di tale banca dati: chi potrà accedervi, quali informazioni saranno rese pubbliche e quali invece ritenute confidenziali in nome della tutela della privacy dei cittadini e delle informazioni industriali sensibili o soggette a vincoli di confidenzialità.

3.5.2.2 Ugualmente non sembra ben delineato il confine tra le informazioni rese disponibili sulla scheda tecnica (destinata ai professionisti della salute) e quelle fornite al grande pubblico attraverso il foglio illustrativo. In questo segmento di mercato pediatrico la comprensibilità e la trasparenza del foglietto illustrativo sono particolarmente importanti, per non ingenerare comportamenti potenzialmente dannosi per il paziente pediatrico.

3.5.3 Il Titolo VI «Comunicazione e coordinamento» individua una serie di azioni e di impegni (come per esempio la raccolta dei dati disponibili su tutti gli impieghi attuali dei medicinali nella popolazione pediatrica e la loro comunicazione da parte degli Stati membri entro 2 anni dall'entrata in vigore del regolamento — art. 41) ma non affronta il tema più rilevante delle conoscenze sul corretto uso dei farmaci nella popolazione pediatrica e delle conseguenti politiche da adottare nei confronti dei professionisti sanitari e della popolazione in generale.

4. Indicazioni conclusive

4.1 Il CESE ribadisce il suo consenso di fondo alla proposta di regolamento in oggetto, ma si domanda se la base giuridica su cui essa si fonda, e precisamente l'art. 95 del Trattato CE, per realizzare gli obiettivi stabiliti dall'articolo 14, paragrafo 2 (libera circolazione delle merci), costituisca la base più idonea in un campo di applicazione che presenta rilevanti aspetti per la salute pubblica. Anche se è vero che tutte le disposizioni legislative adottate nel settore farmaceutico si sono basate su tale articolo, occorre considerare che l'obiettivo di fondo nel caso in esame è la salute e la protezione della popolazione pediatrica.

4.2 Il CESE auspica che quanto prima la Commissione proceda ad una proposta ulteriore focalizzata sulla domanda di farmaci anziché sull'offerta. L'obiettivo è quello di costruire uno strumento operativo efficace nel permettere e favorire la raccolta e la diffusione di informazioni sulla disponibilità e l'uso dei farmaci, la costituzione di banche dati sugli aspetti epidemiologici e sugli usi prescrittivi nonché, la definizione di *guidelines* attraverso un ampio coinvolgimento dei professionisti sanitari e delle associazioni dei pazienti, favorendo nel

contempo l'applicazione anche in questo settore del «metodo aperto di coordinamento».

4.3 Il processo di comunicazione e coordinamento, come delineato al Titolo VI, appare piuttosto restrittivo. Il CESE auspica che sia studiata e messa in opera una più ampia strategia di comunicazione, atta a portare ad un uso più razionale dei farmaci in pediatria, e che siano offerti a medici e operatori sanitari tutti gli strumenti di conoscenza all'uopo necessari. In tale logica andrà ripensato in particolare se e con quali modalità si debbano rendere disponibili anche agli sperimentatori e ai medici le informazioni relative agli studi clinici presenti nell'*European Clinical Trials Database (EudraCT)*.

4.4 Il CESE apprezza la proposta di istituire un programma di studi pediatrici denominato MICE (*Medicine Investigation for the Children in Europe*), finalizzato a finanziare a livello comunitario la ricerca svolta da gruppi, società, network di ospedali pediatrici per l'uso pediatrico di un farmaco fuori brevetto, o studi osservazionali o di corte in fase postregistrazione. Il CESE avrebbe però preferito trovare delle indicazioni di indirizzo e una definizione più precisa del ruolo del comitato pediatrico al riguardo. Questo per evitare il rischio di lunghe discussioni su chi debba identificare le aree terapeutiche in cui è prioritario acquisire conoscenze in relazione all'uso in pediatria, nonché sulla valutazione dei bisogni prioritari e degli specifici studi da condurre, date anche le rilevanti differenze tra pratiche mediche esistenti negli Stati membri.

4.5 Il CESE suggerisce quindi di inserire specificamente nell'art. 7 del regolamento che tali compiti competono al comitato pediatrico, in modo da facilitarne una rapida attuazione e garantire un migliore coordinamento con tutte le attività istituzionali del comitato pediatrico stesso.

4.6 Il CESE auspica in parallelo che nella costituzione e nella realizzazione della rete europea dei ricercatori e dei centri con competenze specifiche nell'esecuzione di studi nella popolazione pediatrica, di cui all'articolo 43, il comitato pediatrico non abbia meri compiti di «sostegno e consulenza dell'agenzia», ma un ruolo attivo, eventualmente sostenuto da un forum che raccolga esperti di tutti gli Stati membri, sia del mondo accademico che delle varie specializzazioni pediatriche. Inoltre suggerisce di inserire, qualora si debbano definire specifici protocolli di studio, anche ricercatori delle aziende coinvolte nel protocollo con i propri prodotti, in quanto sono loro i maggiori depositari di informazioni sulle caratteristiche dei prodotti stessi.

4.7 Il fatto che il compito primario del comitato pediatrico sia l'approvazione dei PIP, perno su cui ruota tutta la proposta, fa temere che prevalga una logica di formalizzazione degli studi clinici pediatrici rispetto al perseguimento degli obiettivi anche di valore etico sopra enunciati, quali l'evitare inutili duplicazioni o l'effettuazione di studi pediatrici non realmente necessari.

4.8 Il CESE suggerisce di menzionare espressamente fra i compiti del comitato l'esigenza di procedere da un lato all'analisi delle informazioni disponibili nella base dati EudraCT e dall'altro ad una valutazione accurata del rapporto periodico di sicurezza (previsto dalle più recenti modifiche normative): in esso infatti sono inclusi dati epidemiologici, indagini sulle prescrizioni e risultati degli studi pubblicati, per cui è plausibile si possano ridurre dimensione e durata dei nuovi studi clinici, se non addirittura renderli in alcuni casi pleonastici.

4.9 Sul piano procedurale si dovrebbe ipotizzare che, qualora tale documentazione permetta di valutare i dati di sicurezza nei farmaci esistenti (ottenuti attraverso la farmacovigilanza, i rapporti informativi e il rapporto periodico di sicurezza) quanto a formulazioni o dosaggi per la popolazione pediatrica, sia possibile ricorrere invece che ad una procedura come l'AICUP, che resta comunque lunga e costosa, ad una procedura centralizzata abbreviata e semplificata che porti alle opportune modifiche della scheda tecnica e del foglio illustrativo⁽⁹⁾.

4.10 Sempre sul piano procedurale, il CESE ritiene necessario venga specificato che, ove si verifichino le condizioni per

ricorrere alla procedura prevista per i medicinali orfani in una sottopopolazione pediatrica specifica, il titolare di un'autorizzazione possa fare ricorso all'una o all'altra delle due procedure a sua scelta.

4.11 Il CESE sottolinea l'opportunità che i risultati delle ricerche svolte e le modifiche dei fogli illustrativi approvati siano pubblicati, e che le informazioni per l'uso pediatrico siano inserite in tutti i farmaci fuori brevetto con lo stesso principio attivo.

4.12 L'UE costituisce già l'autorità regolatoria di riferimento per la registrazione dei farmaci nei paesi in via di sviluppo, e l'OMS fa riferimento ad essa nella valutazione dei farmaci registrabili in tali paesi. È auspicabile che una rapida introduzione del regolamento nell'UE abbia un impatto positivo sulle terapie pediatriche disponibili anche nei paesi meno sviluppati. Il CESE auspica che sia ancor più rafforzata la positiva collaborazione con l'OMS, e che la Commissione persegua un dialogo sistematico con tutte le autorità internazionali al fine di accelerare l'approvazione di nuove sostanze o indicazioni, dosi e formulazioni più idonee all'uso pediatrico, evitando nel contempo duplicazioni e inutili ripetizioni di studi clinici.

Bruxelles, 11 maggio 2005

La Presidente
del Comitato economico e sociale europeo
Anne-Marie SIGMUND

⁽⁹⁾ Un meccanismo semplificato del genere è stato adottato negli USA, per cui 33 prodotti hanno ottenuto l'inserimento di informazioni pediatriche nel foglio illustrativo come conseguenza di studi clinici post registrazione (non esistendo negli USA uno strumento come il rapporto periodico di sicurezza, tali studi erano necessari), mentre 53 hanno ottenuto l'esclusività pediatrica sulla base di un completo piano di indagini cliniche.