



## Far sì che le Normative Europee siano utili ai bambini col cancro

### Un insieme di proposte da parte delle famiglie, dei guariti e dei loro sostenitori

**Il cancro continua ad essere, in Europa, la principale causa di morte di bambini e adolescenti per malattia. Ciononostante, gli investimenti per la ricerca in questo campo sono di gran lunga inferiori a quelli fatti per gli adulti. Alcune modifiche alle normative europee potrebbero trasformare la situazione e permettere anche ai giovani ammalati di trarre beneficio dai progressi scientifici in campo oncologico. Per questo richiediamo un insieme di riforme specifiche della Normativa che regola i farmaci pediatrici (Paediatric Medicines Regulation - PMR) senza ulteriore perdita di tempo.**

Grandi successi sono stati ottenuti per i giovani ammalati di cancro negli ultimi 50 anni e, nel mondo sviluppato, circa l'80% dei bambini sopravvive alla malattia. Tuttavia, molti dei sopravvissuti andranno incontro ad effetti tardivi anche gravi a causa del trattamento ricevuto e il cancro rimane comunque la più comune causa di morte non accidentale dei giovani europei. Inoltre, c'è un significativo gruppo di tumori per i quali la percentuale complessiva di guarigione non supera il 25%. Nel caso di Neuroblastoma ad alto rischio, Sarcoma metastatici e certi Gliomi si può dire che da decenni non si riscontra alcun miglioramento. In totale, circa 6000 bambini e adolescenti (o giovani adulti) sotto il 24 anni muoiono di cancro ogni anno in Europa (Vassal, 2014).

I ricercatori riconoscono che il problema non è solo medico ma anche economico (ITCC, 2012). Le aziende farmaceutiche considerano quello degli adulti il loro target commerciale. I tumori pediatrici sono stati trascurati dal momento che costituiscono un insieme di patologie molto rare, e nessuna di queste è in grado di creare le condizioni commerciali per lo sviluppo di farmaci specifici (Saint-Raymond et al, 2012).

Un importante passo avanti nell'affrontare questo problema fu fatto con l'introduzione delle PMR nel 2007. Questa parte della legislazione europea promuove la ricerca in tutte le malattie pediatriche. Tuttavia, particolarmente per il cancro, le PMR non hanno mantenuto la promessa di fornire farmaci più sicuri ed efficaci. Questa dichiarazione identifica alcuni specifici difetti nelle Norme e propone alcuni interventi per rimediare ad essi.

#### **Togliere le deroghe**

La richiesta principale delle PMR era che le industrie verificassero, per ogni nuovo farmaco destinato agli adulti, il potenziale utilizzo in campo pediatrico. Durante le prime fasi delle sperimentazione clinica negli adulti, la società farmaceutica deve concordare un Piano Investigativo Pediatrico (PIP), in sostanza un progetto di ricerca e sviluppo in ambito pediatrico, all'Agenzia Europea per i Farmaci (European Medicines Agency - EMA). Tuttavia, se il trattamento in fase di studio è per una malattia che si verifica solo negli adulti, ad esempio il cancro ovarico, l'azienda può richiedere che gli studi pediatrici ottengano una deroga alla norma e vengano accantonati.

Sebbene le diverse forme di cancro che colpiscono i bambini siano generalmente differenti da quelli che si verificano in età adulta, i progressi della biologia molecolare hanno dimostrato che vi sono importanti

i collegamenti in termini di meccanismi biologici. Non a caso, nelle ultime 4 decadi il 90% dei farmaci utilizzati con successo nei giovani è stato utilizzato per diversi tipi di tumore negli adulti (Vassal et al., 2013).

L'esempio del *crizotinib* è istruttivo. Questo farmaco è attualmente utilizzato in Europa per il trattamento del Carcinoma polmonare a grandi cellule (NSCLC). La ricerca sul crizotinib venne iniziata nel 2007 ma il suo sviluppo per i bambini non venne reso obbligatorio nel 2010 col pretesto che "quel tipo di cancro non esiste nei bambini". Questo nonostante il fatto che per lo stesso farmaco fosse nota un'attività *a livello molecolare* in un certo numero di tumori infantili, tra cui alcune forme di linfoma, cosa poi confermata in sperimentazioni cliniche condotte successivamente negli Stati Uniti (ITCC, 2014).

Nei primi cinque anni di applicazione della normativa europea, ventisei nuovi farmaci per gli adulti con possibili riscontri anche in campo pediatrico sono stati sviluppati ma più della metà sono stati abbandonati in ambito pediatrico (ITCC, 2012). In risposta a tutto questo l'Istituto per la Ricerca sul Cancro nel Regno Unito ha dichiarato: *"Sosteniamo con forza la sostituzione dell'attuale sistema di deroga in base al tipo di patologia (adulto/pediatrico) con un altro che guardi allo specifico meccanismo di azione del farmaco. Riteniamo che questo comporterebbe un considerevole aumento del numero di studi pediatrici per farmaci potenzialmente molto importanti per i tumori infantili"* (ICR, 2014).

### **Fare Progetti d'Indagine Pediatrica (PIP) "intelligenti"**

Escludere la possibilità di derogare alle norme quando il *meccanismo d'azione* del farmaco è rilevante per i tumori pediatrici può generare un'ondata di nuovi studi clinici in grado di permettere ai piccoli malati di raccogliere alcuni dei vantaggi che gli adulti hanno già sperimentato. Tuttavia, i ricercatori riconoscono che tale processo deve avvenire in maniera ordinata e regolata. Le aziende farmaceutiche in competizione fra loro, per esempio, spesso sviluppano farmaci analoghi e, se i PIP vengono avviati in modo casuale per tutti, il risultato potrebbe essere che troppi ricercatori abbiano difficoltà a reclutare un numero sufficiente di pazienti per gli studi clinici (Adamson, 2013).

Un gruppo di rilevanti stakeholders europei riuniti in una Piattaforma comune (CDDF ITCC ENCCA SIOPE Paediatric Platform) ha presentato una serie di proposte su come il processo potrebbe essere strutturato: queste potrebbero essere integrate nel processo di revisione della Normativa Europea. Per esempio, è in corso l'istituzione di una banca dati centralizzata europea di target molecolari nei bambini, per cui i nuovi agenti farmacologici potrebbero essere abbinati ad essi non appena diventano disponibili. Definire una strategia per assegnare delle priorità ai farmaci coinvolgerebbe tutti i soggetti interessati. L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) potrebbe agevolare tale cooperazione.

La Piattaforma riconosce, come la maggior parte della comunità dei ricercatori, che i PIP, in base alle attuali esigenze, sono troppo rigidi e la complessità dei requisiti in alcuni casi può rallentare la ricerca. Un piano dettagliato di tutte e tre le fasi della sperimentazione deve essere infatti approvato dall'EMA prima che vengano effettuati i test in campo pediatrico (Adamson, 2013). La Piattaforma si pronuncia piuttosto a favore di un "ciclo" di piani e revisioni degli stessi e ritiene che studi preliminari potrebbe essere fatti anche prima della presentazione di un PIP e il piano potrebbe essere periodicamente rivisto per la comprensione di come la terapia si sviluppa.

### **Non abbandonare i farmaci che mostrano qualche aspettativa**

Oltre alla possibilità di derogare, ci sono ulteriori debolezze nella Norma che devono essere corrette nell'ambito di una sua riforma. Per esempio, quand'anche il PIP venisse approvato, qualora la ricerca nel campo degli adulti dovesse fallire questo pure verrebbe abbandonato. La ricerca sugli inibitori dell'IGF 1R nei giovani, per esempio, è stata cassata perché la corrispondente indagine sugli adulti si è mostrata inconcludente. Questo nonostante il fatto che nel 10% dei bambini partecipanti al trial si siano evidenziati significativi benefici.

### **Rendere flessibile l'età di accesso ai trials**

Esistono poi problemi legali a proposito della distinzione tra adulto e bambino.

Un PIP può progredire quando un tipo di cancro si manifesta sia nell'adulto che nel bambino ma, come nel melanoma, il numero di giovani colpiti dalla malattia è così piccolo da rendere impraticabile un PIP distinto.

### **Stabilire incentivi e sanzioni più forti**

Riforme di questo genere dovrebbero dare un'accelerazione – attesa da lungo tempo – alla ricerca sul cancro in Europa e incrementare l'innovazione anche in Nord America e nel resto del mondo. Tuttavia, affinché l'industria farmaceutica possa essere coinvolta, devono esistere dei forti incentivi per questi studi pediatrici.

L'incentivo attualmente offerto a chi completa un PIP è un prolungamento di sei mesi dell'esclusivo accesso al mercato del farmaco in sviluppo, dopo la sua approvazione da parte degli enti regolatori. Questo, sinora, ha generato uno scarso interesse commerciale, per lo meno nel campo dei farmaci anticancro. In particolare, le piccole compagnie biotech, che spesso operano con bilanci ridotti all'osso, hanno bisogno di incentivi finanziari a più lungo termine per potersi impegnare nella ricerca in campo pediatrico. Per il fatto che il cancro nei bambini è diverso da quello degli adulti – per varie ragioni che nel presente documento sarebbe troppo tecnico elencare – la ricerca su farmaci specifici per quella categoria di pazienti dovrebbe essere incoraggiata di più.

Se, da un lato, ci sono pochi incentivi per le aziende, dall'altro ci sono limitate sanzioni cui esse rischiano di essere sottoposte. I ricercatori rilevano che solitamente i PIP vengono presentati molto dopo la loro scadenza prevista nella Norma senza che sanzioni vengano comminate (ITCC, 2012).

La vita dei bambini dipende dal fatto che la ricerca pediatrica venga posta su un percorso chiaro e correttamente regolato. Per questo, ecco di seguito le nostre proposte:

- Nessuna deroga automatica alle norme, nessun abbandono della ricerca se l'azione di un farmaco per gli adulti è rilevante per i bambini;
- sostenere un database europeo sui target molecolari nei tumori pediatrici;
- definire una strategia di priorità per i farmaci in sviluppo che coinvolga i principali stakeholders
- destinare all'EMA risorse per incoraggiare la collaborazione tra le industrie farmaceutiche;
- avviare un approccio di verifica ciclico in cui i test clinici possano anche essere avviati prima della presentazione dei PIP e dove i piani di ricerca vengano rivisti alla luce dell'evoluzione dei dati.
- portare avanti i PIP che si mostrino promettenti anche se il corrispondente trial per gli adulti viene abbandonato
- incoraggiare lo sviluppo volontario di farmaci specifici per i tumori pediatrici.
- rendere flessibile l'età di accesso ai trial per gli adulti, sulla base del meccanismo biologico e patologico e della sicurezza della sperimentazione.

Quanto sopra sorretto da adeguati incentivi e rigide sanzioni.

Per ottenere tutto questo è necessario un CAMBIAMENTO che porti a modifiche mirate delle Normative nel campo della Medicina Pediatrica.

## **MAI PIU' DEROGHE – COMBATTIAMO IL CANCRO IN BAMBINI E ADOLESCENTI ADESSO**

---

### **Glossario**

**CDDF** Cancer Drugs Development Forum

**ITCC** European Consortium for Innovative Therapies for Children with cancer

**SIOPE** European Society of Paediatric Oncology

**ENCCA** European Network for Cancer research in Children and Adolescents

**EMA** European Medicines Agency

**Meccanismo d'azione** Processo biologico attraverso il quale la medicina causa una riduzione dei sintomi

**Target Molecolare** Molecola che causa la crescita del cancro e che è bersaglio dei farmaci

**PIP** Paediatric Investigation Plan

**PMR** Paediatric Medicines Regulation



---

### **Riferimenti**

Adamson, P. (2013) Unintended Consequences of Regulatory Initiatives in Childhood Cancer Drug Development. *JMA Pediatrics* 167(10):886-887. Viewed 29/07/2015  
at: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1725450&resultClick=3>

Institute of Cancer Research. (2014). Concept Paper submitted for Public Consultation on Commission Guidelines on the format and content of applications for paediatric investigation plans. Viewed 18/07/15 at:  
<http://www.icr.ac.uk/docs/default-source/default-document-library/icr-response-to-commission-on-pip-concept-paper.pdf?status=Temp&sfvrsn=0.21585625648269147>

ITCC. (2012.) General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. Viewed 18/07/15 at: [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_pc\\_paediatrics/31-itcc.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_pc_paediatrics/31-itcc.pdf)

Saint-Raymond, A. and Herold, R., (2012). Medicines for paediatric oncology: can we overcome the failure to deliver? *Expert Reviews. Clinical Pharmacology*. 5(5), 493-495. Viewed 18/07/15 at:  
[http://www.researchgate.net/publication/232809972\\_Medicines\\_for\\_pediatric\\_oncology\\_Can\\_we\\_overcome\\_the\\_failure\\_to\\_deliver](http://www.researchgate.net/publication/232809972_Medicines_for_pediatric_oncology_Can_we_overcome_the_failure_to_deliver)

Vassal, G. et al., (2013). Need for change in implementation of paediatric regulation. *Lancet Oncology*. 14, (12): 1156-1157. Viewed 18/07/15 at:  
<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.york.ac.uk/science/article/pii/S1470204513704674>

Vassal G. et al., (2015). Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. *European Journal of Cancer*. Viewed 18/07/15 at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25434924>

Vassal, G. et al., (2014). Challenges for Children and Adolescents With Cancer in Europe: The SIOP-Europe Agenda *Pediatr Blood Cancer*. 61(9):1551-7. Viewed 18/07/15 at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706509>