# IL NUOVO REGOLAMENTO COMUNITARIO SUI FARMACI PEDIATRICI

**1. Introduzione; 2. Il Comitato Pediatrico; 3. Il Piano di Indagine Pediatrica; 4. Le implicazioni per i produttori di farmaci innovativi; *4.1. (segue:) obblighi in sede di presentazione delle domande di nuova AIC o modifica di quella esistente; 4.2. (segue:) incentivi; 4.3. (segue:) obblighi di commercializzazione; 4.4. (segue:) sanzioni; 5.* Le implicazioni per i produttori di farmaci generici; 6. Le procedure; 7. La successiva attività delle istituzioni comunitarie.**

## 1. INTRODUZIONE.

Verso fine ottobre 2006 è stato definitivamente approvato un nuovo regolamento comunitario, finalizzato a promuove l'immissione sul mercato dei farmaci pediatrici[1], che è entrato in vigore il 26 gennaio 2007.

Alla base dell'adozione di detto Regolamento risiede la circostanza che molti dei farmaci, con cui la popolazione pediatrica (e cioè gli essere umani nella fascia di età dalla loro nascita al compimento dei 18 anni[2]) viene attualmente curata, non sono stati – per ragioni economiche – specificamente studiati o autorizzati per tale delicato impiego[3]. Siffatta situazione comporta gravi inconvenienti a carico dei giovani pazienti, quali: l'inadeguatezza delle informazioni sul dosaggio dei medicinali loro somministrati (con conseguenti rischi, anche letali, di reazioni allergiche per sovra-dosaggio ovvero di inefficacia nella terapia per sotto-dosaggio); l'impossibilità ad accedere a determinate cure avanzate nonché la preclusione all'utilizzo di alcune forme farmaceutiche o vie di somministrazione, invece disponibili per gli adulti, da cui consegue la necessità di sostituirle con meno efficaci formule magistrali o officinali[4].

Per rimediare, interviene dunque la normativa appena approvata, ispirata dalla volontà di assicurare l'effettiva immissione sul mercato di appositi farmaci pediatrici dall'elevato livello qualitativo, bilanciando però nel contempo le seguenti

[1] Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006, n.1901, *sui medicinali ad uso pediatrico e che modifica il regolamento CE n.1992/1768* (sui certificati complementari), *la direttiva CE n.2001/83* (il Codice Comunitario sui medicinali oggetto di Mutuo Riconoscimento o Procedura Decentralizzata) *ed il regolamento CE n.726/2004* (disciplinante la Procedura Centralizzata nonché l'Agenzia Europea): COD/2004/217. La procedura legislativa di codecisione si era conclusa il 23 ottobre 2006, quando il Consiglio dei Ministri aveva adottato una posizione comune (CS/2006/14289 – CS/2006/14077) che approvava integralmente il testo licenziato in seconda lettura dal Parlamento Europeo il 1 giugno 2006 (T6_0232/2006), i cui emendamenti erano stati accolti anche dalla Commissione, che a sua volta aveva conseguentemente modificato – COM(2006)0408 definitivo, 19 luglio 2006 – la propria proposta iniziale. Da ora semplicemente il Regolamento (*GUCE* L 378 del 27 dicembre 2006, p.1), il cui testo è già stato modificato al momento stesso della sua entrata in vigore (avvenuta il 26 gennaio 2007), come si spiegherà in nota successiva.

[2] Regolamento, art.2, punto 1.

[3] Regolamento, considerando n.2.

[4] Regolamento, considerando n.3.

contrapposte esigenze. In primo luogo, evitare che le norme finalizzate a perseguire detto obiettivo comportino eccessivi ritardi nelle procedure di autorizzazione per i medicinali invece destinati alla popolazione adulta[5]. In secondo luogo, contemperare i difficili problemi etici, ricollegabili all'esperimento delle prove cliniche su fanciulli e giovani uomini, con l'antitetica esigenza di offrire alla popolazione pediatrica medicinali adeguatamente verificati[6].

Merita sottolineare come il legislatore abbia dichiarato che il Regolamento concerne tutti i medicinali la cui disponibilità è utile in pediatria[7], senza aggiungere alcuna precisazione in proposito (e cioè senza distinguere tra farmaci autorizzabili in via centralizzata ovvero in base alle procedure previste nel Codice Comunitario). Ciò fermo, l'ambito di applicazione del Regolamento risulta alquanto ampio, giacché comprende: i farmaci in via di sviluppo e pertanto non ancora dotati di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC); quelli già autorizzati al momento dell'entrata in vigore del Regolamento stesso ed ancora protetti da diritti di privativa industriale (brevetti e certificati complementari); quelli, infine, che hanno ormai perso detta tutela e, conseguentemente, rappresentano il riferimento per i relativi "generici".

Onde illustrare sinteticamente i principali aspetti del Regolamento, che risulta fondato su un sistema di obblighi ed incentivi[8], può essere utile vederne le implicazioni rispettivamente sulla posizione di chi produce farmaci innovativi ovvero generici. Si spiegheranno anche le novità introdotte nell'ambito delle esistenti procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Prima, però, bisogna concentrare l'attenzione sull'esame del funzionamento nonché dei compiti attribuiti al Comitato Pediatrico, e cioè il nuovo organismo scientifico ora creato in seno all'Agenzia Europea per i Medicinali[9], nonché sul Piano di Indagine Pediatrica.

Sembrerà infine curioso, ma prima ancora di entrare in vigore, il Regolamento è già stato emendato, con riferimento ai poteri di attuazione lì attribuiti alla Commissione per stabilire sia le condizioni cui differire la presentazione del Piano di Investigazione Pediatrica[10], sia i tetti nonché i termini per imporre le sanzioni pecuniarie in caso di violazione agli obblighi fissati nel Regolamento[11]. Nel testo

---

[5] Regolamento, considerando n.5.

[6] Regolamento, considerando n.7.

[7] Regolamento, considerando n.6, seconda parte. Piuttosto chiaro il testo francese del documento licenziato dal Consiglio Europeo (posizione comune CE n.7/2006 del 10 marzo 2006, in *GUCE* n. C 132E del 7 giugno 2006, p.1) e, non essendo più stato successivamente più modificato, corrispondente a quello infine adottato: "*Le présent règlement* ***devrait s'appliquer à l'ensemble des médicaments dont la population pédiatrique a besoin****, de sorte que son champ d'application devrait s'étendre aux produits en cours de développement et non encore autorisés, aux produits autorisés qui sont protégés par des droits de propriété intellectuelle et aux produits autorisés qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle*". Invece, quello in lingua inglese lascia più dubbi: "*This Regulation* ***should apply to all the medicinal products required for paediatric use*** *and therefore its scope should cover products under development and yet-to-be authorised, authorised products covered by intellectual property rights and authorised products no longer covered by intellectual property rights*" (neretto da me aggiunto).

[8] Regolamento, considerando n.6.

[9] Da ora l'Agenzia.

[10] Regolamento, art.20, comma 2.

[11] Regolamento, art.49, comma 3.

originario quest'ultimo stabiliva[12] che detti poteri esecutivi andavano esercitati sulla base delle procedure sancite nella decisione del Consiglio n.1999/468[13]. Ciò però non era più corretto, poiché la situazione era mutata per effetto di una decisione assunta dal Consiglio[14] poco prima che terminassero le ultime fasi della complessa procedura legislativa per l'adozione del Regolamento stesso. Pertanto, onde evitare che tale adempimento di modesto rilievo (consistente nell'aggiornarne il comma 2 dell'art.51) comportasse un ritardo nell'adozione dell'intero Regolamento, si è preferito non interferire su quest'ultima, ma procedere con un successivo emendamento[15], che ha prodotto il medesimo effetto seguendo però un iter procedurale autonomo e più snello.

## 2. IL COMITATO PEDIATRICO.

Altamente specializzato nonché retto dalle norme applicabili ai comitati scientifici che operano per l'Agenzia, quello istituito dal Regolamento è competente per sviluppare e valutare tutti gli aspetti concernenti l'uso dei medicinali nella popolazione pediatrica[16].

I suoi componenti devono agire in modo indipendente perseguendo come unico scopo la tutela del bene pubblico, il che vieta loro di avere interessi nell'industria farmaceutica suscettibili di pregiudicare la propria imparzialità. Il Comitato risulta composto dai seguenti membri (oltre ai rispettivi sostituiti): cinque designati dal Comitato per i medicinali ad uso umano[17]; uno per ciascuno Stato membro, la cui competente autorità non sia rappresentata attraverso i membri eletti dal predetto Comitato; sei membri dalla Commissione, individuati mediante pubblici inviti a presentare dichiarazioni d'interesse, di cui tre vanno scelti in modo da rappresentare gli interessi degli operatori sanitari e tre le associazioni dei pazienti[18]. La carica ha durata triennale ed è rinnovabile.

Nei propri lavori, il Comitato Pediatrico deve sforzarsi di raggiungere il consenso scientifico, altrimenti adotta le proprie posizioni sulla base di quanto deciso a maggioranza, ferma restando la necessità di rendere pubbliche le opinioni di minoranza[19].

Spettano al Comitato Pediatrico compiti di carattere consultivo sulle seguenti materie: la qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci ad uso pediatrico; il contenuto dei Piani di Investigazione Pediatrica; le richieste di deroghe (agli obblighi di

[12] Regolamento, art.51, comma 2.
[13] Regolamento, considerando n.36.
[14] Decisione del Consiglio 1999/468/EC del 17 luglio 2006, in *GUCE* n. L 200 del 22 luglio 2006, p.11.
[15] Commissione, COM(2006)640 definitiva, 24 ottobre 2006, che si è tradotta nel regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006, n.1902 (*GUCE* L 378 del 27 dicembre 2006, p.20).
[16] Regolamento, art.3 e considerando n.8.
[17] Regolamento CE n.726/2004, *cit*., art.61.
[18] Regolamento, art.4.
[19] Regolamento, art.5.

documentare con studi pediatrici le richieste di nuove AIC o la modificazione di AIC esistenti per farmaci ancora protetti da diritti di privativa industriale, su cui si dirà) e di differimenti (con riferimento al momento in cui va presentato il Piano di Investigazione Pediatrica, *infra* descritto)[20]. Inoltre, compete al Comitato effettuare un inventario delle necessità terapeutiche per la popolazione pediatrica, al fine di individuare priorità nella ricerca scientifica[21].

Nell'esercizio delle proprie funzioni, il Comitato deve prestare una particolare sensibilità all'esigenza di evitare studi inutili sulla popolazione pediatrica nonché attenersi alle indicazioni contenute sia dalla direttiva sulle buone prassi nell'esecuzione della sperimentazioni clinica[22] (la cui banca dati viene estesa alle prove eseguite nei paesi terzi[23]), sia dalla *Guideline* E11 predisposta dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione circa lo sviluppo dei medicinali ad uso pediatrico. Nel contempo, però, il Comitato è tenuto a bilanciare tali esigenze con quella di non ritardare eccessivamente lo sviluppo dei medicinali destinati alla popolazione adulta[24].

## 3. IL PIANO DI INDAGINE PEDIATRICA.

E' concepito come una componente che, d'ora in poi, va normalmente ad integrare il processo di sviluppo dei medicinali destinati alla popolazione adulta[25].

Oggetto del Piano è individuare la tempistica nonché le misure necessarie per valutare la qualità, la sicurezza e l'efficacia di un farmaco in tutte le fasce della popolazione pediatrica cui può essere destinato. Inoltre, nel Piano vanno anche descritte tutte le misure che potrebbero essere eventualmente adottate per adeguare la formulazione di un farmaco, al fine di renderne la sua utilizzazione più accettabile, facile, sicura o efficace per detti pazienti[26].

Vediamo la procedura.

Chi in futuro (come più diffusamente si spiegherà) intende richiedere per la prima volta una AIC ovvero la modifica di una già esistente, è tenuto a previamente concordare con l'Agenzia un apposito Piano di Indagine Pediatrica sul farmaco in questione[27].

Bisogna attivarsi in un momento ben preciso: non più tardi del completamento degli studi di carattere farmaco-cinetici sugli adulti[28]. E' comunque prevista la possibilità di ottenere un differimento di detto termine, se ciò risulta giustificato da ragioni tecniche o scientifiche ovvero di salute pubblica[29], ad esempio perché le prove

[20] Regolamento, art.6.
[21] Regolamento, art.43.
[22] Direttiva CE n.2001/20 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, in GUCE n. L 121 del 1 maggio 2001, p.34. L'art.11 di tale direttiva viene modificato dal Regolamento aggiungendovi un quanto comma.
[23] Regolamento, art.41.
[24] Regolamento, considerando n.7 e 8.
[25] Regolamento, considerando n.10.
[26] Regolamento, art.15, comma 2.
[27] Regolamento, art.15, comma 1.
[28] Regolamento, art.16, comma 1.
[29] Regolamento, art.20.

cliniche non sono considerate sicure[30]. Inoltre, prima di sottoporre il Piano è anche dato richiedere un parere preventivo all'Agenzia[31].

A quest'ultima spetta pronunciarsi sul proposto Piano secondo una tempistica relativamente rapida[32], sentito il parere del Comitato Pediatrico circa l'utilità degli studi previsti nel Piano proposto. Siffatto giudizio verte su due profili: se i dati da raccogliere sono sufficienti per stabilire la possibilità di impiegare il medicinale sulla popolazione pediatrica; se i benefici terapeutici attesi giustificano l'effettuazione degli studi ipotizzati[33].

Una volta ottenuto il parere del Comitato, l'Agenzia lo trasmette al richiedente. Qualora quest'ultimo non concordi con l'opinione espressa ed intenda evitare che divenga definitiva, entro 30 giorni dalla ricezione egli ha la facoltà di presentare una dettagliata istanza di riesame. In tale caso, nominato un nuovo relatore, il Comitato deve rendere un secondo responso, a sua volta adeguatamente motivato.

Sulla base del parere definitivamente dato dal Comitato, l'Agenzia si pronuncia sul Piano di Investigazione Pediatrica, accettandolo o meno. Tale decisione è pubblica, omessi i dati di natura commerciale o confidenziale[34], nonché suscettibile di costituire oggetto di un ricorso in annullamento dinanzi alla Corte di Giustizia[35].

Infine, un Piano concordato può anche essere modificato con l'accordo dell'Agenzia, se ciò risulta opportuno alla luce dell'evolvere della ricerca scientifica[36]. Lo stesso vale quando insorgono difficoltà nel portare a compimento gli studi concordati[37].

## 4. LE IMPLICAZIONI PER I PRODUTTORI DI FARMACI INNOVATIVI.

In buona sostanza, qui risiede il cardine della recente disciplina, rappresentato da alcuni gruppi di norme, che rispettivamente sanciscono obblighi, incentivi e sanzioni a carico di chi esegue ricerca per commercializzare farmaci.

### *4.1. (segue:) obblighi in sede di presentazione delle domande di nuova AIC o modifica di quella esistente.*

Riguardano la documentazione da produrre per dare validamente corso ad una procedura autorizzativa (vanno però esenti i medicinali omeopatici e quelli vegetali tradizionali[38]).

Per i farmaci appena sviluppati, qualunque richiesta di nuova AIC deve in futuro anche essere suffragata dalla documentazione attestante gli studi e le

[30] Regolamento, considerando n.14.
[31] Regolamento, art.26.
[32] Regolamento, articoli da 16 a 19.
[33] Regolamento, art.17.
[34] Regolamento, art.25.
[35] Regolamento, art.55, nella parte in cui introduce l'art.73° nel testo del regolamento CE 726/2004, *cit.*
[36] Regolamento, considerando n.10.
[37] Regolamento, art.22.
[38] Regolamento, art.9 e considerando n.11.

informazioni raccolte in conformità al rispettivo Piano di Investigazione Pediatrica[39] che copre tutte le fasce di età[40], a meno che detto obbligo sia stato derogato per effetto di una decisione dell'Agenzia, concessa con specifico riferimento al medicinale in questione ovvero alla classe di prodotti cui esso appartiene[41].

I presupposti di tale deroga (poi resa pubblica nonché raccolta in un'apposita lista costantemente aggiornata[42]) sono riconducibili ai seguenti casi: il farmaco o la relativa classe di prodotti risulta inefficace o insicuro in una parte o in tutta la popolazione pediatrica; la patologia cui esso è destinato si manifesta solo negli adulti; il medicinale non comporta alcun significativo beneficio terapeutico rispetto ai trattamenti pediatrici già esistenti[43].

Le stesse regole valgono anche nell'ipotesi in cui si richiede di modificare i termini di una AIC già concessa ad un medicinale che ancora gode della protezione derivante dai diritti di privativa industriale, al fine di commercializzare siffatto farmaco con nuove indicazioni o presentandolo con differenti forme farmaceutiche o vie di somministrazione[44]. In questo caso, la documentazione rilevante a fini pediatrici deve concernere non solo quanto oggetto dell'istanza di modificazione, ma anche quanto già in precedenza autorizzato[45].

Esistono poi alcune disposizioni in realtà di carattere essenzialmente transitorio.

Innanzitutto, un obbligo di comunicazione, da adempiere entro un anno dalla data di entrata in vigore del Regolamento[46]. Il titolare di una AIC attualmente esistente è infatti tenuto a trasmettere alle competenti autorità tutti gli studi di carattere pediatrico eseguiti (direttamente ovvero da terzi con il finanziamento del titolare stesso[47]) sul proprio farmaco, che risultano completati alla data di entrata in vigore del Regolamento. Per effetto di tale comunicazione, potrà eventualmente essere disposta – a seconda dei casi – una variazione sia alle condizioni di autorizzazione alla commercializzazione del farmaco, sia al riassunto delle caratteristiche del prodotto[48].

Inoltre, gli studi pediatrici appena citati nonché quelli iniziati prima dell'entrata in vigore del Regolamento potranno essere utilizzati, da chi li abbia

---

[39] Regolamento, art.7, comma 1, lettera a), letto congiuntamente al suo considerando n.6 (*cit.*) nonché al successivo art.54 (quest'ultimo interviene sull'art.6 del Codice Comunitario, sostituendone all'art.6 la prima parte del paragrafo n.1, che assume di conseguenza il seguente tenore: "*No medicinal product may be placed on the market of a Member State unless a marketing authorization has been issued by the competent authorities of that Member State in accordance with this Directive or unless an authorization has been granted in accordance with Regulation (EC) No. 726/2004, read in conjunction with Regulation (EC) No .../2006*" (quest'ultimo è il Regolamento ora in commento).

[40] Regolamento, art.7, comma 2, e considerando n.11. L'intero art.7 si applica a decorrere dal 26 luglio 2008.

[41] Regolamento, art.7, comma 1, lettere b) e c), letto congiuntamente agli art.11, 12 e 13.

[42] Regolamento, art.14.

[43] Regolamento, art.11.

[44] Regolamento, art.8, che – ai sensi dell'art.57 – si applica a decorrere dal 26 gennaio 2009.

[45] Regolamento, art.8, secondo paragrafo.

[46] Il Regolamento è entrato in vigore il 26 gennaio 2007.

[47] Regolamento, art.46.

[48] Regolamento, art.45, comma 1, e considerando n.34.

effettuati, nel contesto di un Piano di Investigazione Pediatrica, al fine di assolvere per il farmaco cui si riferiscono agli obblighi di documentazione ora introdotti con riferimento alla richiesta iniziale di AIC ovvero alla modifica delle condizioni dell'autorizzazione già esistente[49].

### *4.2. (segue:) incentivi.*

Sono previsti in favore di chi esegue ricerca scientifica al fine di produrre farmaci.

Nell'ipotesi in cui, presentando una richiesta di AIC per un medicinale appena sviluppato ovvero per le modificazioni ad un'autorizzazione esistente, vengano inclusi tutti gli studi previsti dal Piano di Investigazione Pediatrica, il titolare dei diritti di privativa industriale su tali prodotti ottiene il diritto ad una estensione di sei mesi alla durata della protezione riconosciutagli dal certificato complementare[50]. Siffatto beneficio viene attribuito anche qualora gli studi in questione abbiano dimostrato l'inadeguatezza del medicinale per l'uso pediatrico[51]. Ciò perché il Regolamento non si prefigge l'obiettivo di far dimostrare ai produttori che i loro medicinali sono sicuri ed efficaci per l'impiego pediatrico, bensì quello di far loro condurre studi su tale materia. Pertanto, l'addivenire alla conclusione di sconsigliare l'uso pediatrico per un certo farmaco, rappresenta comunque un risultato utile a proteggere i giovani pazienti[52].

Tuttavia, qualora la richiesta di modificazione dell'AIC originaria venga formulata proprio con riferimento ad una nuova indicazione per uso pediatrico, il beneficio in questione non scatta, se il titolare dei dati preferisce domandare ed ottiene – ai sensi dell'art.14, comma 11, del regolamento CE 726/2004 ovvero del primo comma dell'art.10 del Codice Comunitario, a seconda del tipo di procedura autorizzativa avviata – l'estensione di un anno alla durata temporale alla protezione dei dati contenuti nel fascicolo del farmaco, sul presupposto che la nuova indicazione comporta un significativo beneficio clinico rispetto alle esistenti terapie[53].

Maggiore l'incentivo, se ad essere accompagnato dagli studi previsti dal Piano di Investigazione Pediatrica è un medicinale "orfano", come individuato nel regolamento CE n.141/2000. In tal caso, infatti, l'esclusiva di mercato riconosciuta da tale provvedimento[54] viene estesa dagli iniziali 10 a 12 anni[55]. Per contro, al

---

[49] Regolamento, art.45, comma 2.

[50] Regolamento, art.36, comma 1, primo paragrafo, da leggersi alla luce del considerando n.26. All'art.52, poi, il Regolamento contiene gli emendamenti da apportare al regolamento CE n.1768/1992, *concernente la creazione dei certificati di protezione complementare per i medicinali*, cit., in modo da lì introdurre l'estensione della durata temporale del certificato stesso conseguente all'esecuzione degli studi richiesti dal Piano di Investigazione Pediatrica.

[51] Regolamento, art.36, comma 1, secondo paragrafo.

[52] Regolamento, considerando n.28.

[53] Regolamento, art.36, comma 5.

[54] Regolamento CE n.141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, *concernente i medicinali orfani* (*GUCE* 18 del 22.1.2000, pagg. 1), art.8, comma 1.

[55] Regolamento, art.37.

produttore di simili medicinali è precluso accedere alla citata estensione semestrale dell'eventuale certificato complementare in suo possesso[56].

Al fine di evitare abusi, è però previsto che i benefici in questione scattano solo se, dopo l'entrata in vigore del Regolamento, sono stati completati studi significativi (si attendono apposite *guidelines*[57] in proposito) in attuazione di un Piano di Indagine Pediatrica[58].

Diverso è invece l'incentivo previsto quando per un farmaco, di cui non sono stati in precedenza documentati gli aspetti pediatrici, risulta già scaduta la protezione derivante dai diritti di privativa industriale. Con riferimento a siffatta ipotesi, infatti, è stata introdotta una nuova tipologia di AIC (*Pediatric Use Marketing Authorization* - PUMA), che copre esclusivamente le indicazioni terapeutiche – intendendosi i dosaggi appropriati, le forme farmaceutiche e le vie di somministrazione – rilevanti per la cura di tutta o una fascia della popolazione pediatrica[59]. Al fascicolo contenente gli studi pediatrici all'uopo predisposti, viene attribuita una protezione temporale sostanzialmente corrispondente, nella durata e nelle condizioni, a quelle sino ad ora conosciute[60]: otto anni di protezione dei dati e dieci anni di protezione dalla commercializzazione (quest'ultimo estensibile per un ulteriore anno, se durante i primi otto anni il titolare dei dati in questione riceve un'ulteriore autorizzazione per nuove indicazioni terapeutiche – si direbbero sempre a livello pediatrico – che rappresentano un significativo beneficio clinico rispetto alle terapie esistenti).

Pare forse corretto ritenere che detto beneficio si applichi anche a chi fosse il titolare degli scaduti diritti di privativa industriale. In effetti, ciò dovrebbe evincersi anche dalla circostanza che – sempre nell'ottica di incentivare l'industria – è lo stesso Regolamento a sancire espressamente che il farmaco pediatrico, oggetto di PUMA, possa essere commercializzato con il medesimo nome del medicinale a suo tempo autorizzato per la cura della popolazione adulta, purché i due prodotti contengano lo stesso principio attivo ed il titolare delle rispettive autorizzazioni alla commercializzazione risulti essere il medesimo soggetto[61].

Al fine di ottenere una PUMA, poi, potranno essere utilizzati gli studi pediatrici completati ovvero iniziati prima dell'entrata in vigore del Regolamento[62]. Tuttavia, esiste anche in questo caso una limitazione. Alla menzionata protezione del fascicolo, conseguente alla concessione di tale autorizzazione, si potrà accedere solo se gli studi a tal fine presentati hanno un particolare significato scientifico e sono stati completati dopo la data di entrata in vigore del Regolamento[63].

### *4.3. (segue): obblighi di commercializzazione.*

[56] Regolamento, art.36, comma 4, nonché considerando n.29.
[57] Regolamento, comma 3a.
[58] Regolamento, art.45, comma 3.
[59] Regolamento: art.2, punto 4; art.30; considerando n.19.
[60] Regolamento, art.38.
[61] Regolamento, art.30 e considerando n.19, ultima parte. Tale articolo, così come il successivo art.31, si applica a decorrere dal 26 luglio 2007, per effetto dell'art.57 del Regolamento stesso.
[62] Regolamento, art.45, comma 2.
[63] Regolamento, art.45, comma 3.

Rispondono all'esigenza di assicurare che, una volta compiute le apposite ricerche scientifiche ed avuto un esito favorevole, i farmaci utili alla popolazione pediatrica siano effettivamente disponibili.

Due gli obblighi, accompagnati da quello di identificare siffatti prodotti con un'apposita etichetta[64].

Il primo vale per tutti i medicinali che già godono di una AIC per la popolazione adulta e per i quali è stata successivamente autorizzata una indicazione pediatrica. In tal caso, entro due anni dalla concessione di quest'ultima, detti prodotti vanno immessi sul mercato in modo da soddisfare anche le indicazioni pediatriche in questione[65].

Il secondo obbligo si applica nelle ipotesi in cui il titolare dell'AIC su un farmaco, autorizzato anche per uso pediatrico, abbia beneficiato di uno degli incentivi in precedenza illustrati (estensione della durata del certificato complementare ovvero concessione di una protezione ai dati del fascicolo inerenti agli studi pediatrici). In tali ipotesi, se siffatto soggetto decide di cessare la produzione del farmaco dopo aver goduto di detti incentivi, egli è tenuto ad avvisare per tempo l'Agenzia[66] nonché a mettere i dati contenuti nel proprio fascicolo a disposizione di terze parti, affinché sulla loro base queste ultime possano procedere ad ottenere l'autorizzazione a commercializzare un farmaco analogo[67].

A quanto sopra, si aggiunge poi uno specifico obbligo di farmacovigilanza, appositamente dedicato al controllo sull'efficacia e le reazioni avverse nell'uso del farmaco in campo pediatrico[68]. Nei casi in cui sussistono particolari timori, l'autorizzazione all'immissione in commercio può anche essere condizionata alla predisposizione di un apposito piano di controllo del rischio[69].

### *4.4. (segue:) sanzioni.*

Appare piuttosto indeterminata la norma che stabilisce l'esistenza di sanzioni, cosa che suscita qualche perplessità.

Da un canto, se i farmaci sono oggetto di una AIC ricadente nel campo di applicazione del Codice Comunitario, viene innanzitutto imposto agli Stati membri – con una tecnica legislativa propria delle direttive – di fissare sanzioni in caso di violazione degli obblighi previsti dal Regolamento stesso, senza però procedere ad individuali con maggiore precisione. Inoltre, gli Stati dovranno curare che le sanzioni, da loro individuate, siano tali da risultare "*efficaci, proporzionali e dissuasive*"[70], cosa che – vista la recente giurisprudenza della Corte di Giustizia[71] – potrebbe forse anche lasciare spazio per misure penali.

---

[64] Regolamento, art.32.
[65] Regolamento, art.33 e considerando n.22.
[66] Regolamento, art.35, comma 2: il preavviso è di sei mesi.
[67] Regolamento, art.35 e considerando n.25.
[68] Regolamento, art.34, comma 1, e considerando n.24.
[69] Regolamento, art.34, comma 2, e considerando n.24.
[70] Regolamento, art.49, comma 1.
[71] Sentenza del 13 settembre 2005, in causa C-176/03, *Commissione c. Consiglio*.

Dall'altro, qualora invece i medicinali siano oggetto di procedura centralizzata, la Commissione riceve il potere di infliggere sanzioni di carattere finanziario in presenza della violazione dei medesimi obblighi[72].

Inoltre, saranno resi pubblici i nomi dei responsabili di uno degli anzidetti illeciti[73].

## 5. LE IMPLICAZIONI PER I PRODUTTORI DI FARMACI GENERICI[74].

La loro posizione pare più semplice.

In primo luogo, se il farmaco "di riferimento" risulta privo di autorizzazioni per l'uso pediatrico, a chi intende ottenere una AIC per commercializzarne il relativo "generico", il Regolamento non impone di presentare la documentazione attestante gli studi in campo pediatrico[75].

In secondo luogo, anche l'industria farmaceutica produttrice di "generici" può divenire titolare di una *Pediatric Use Marketing Authorization*, alle stesse già descritte condizioni e con i medesimi citati benefici cui può accedere il titolare del fascicolo del farmaco "di riferimento". Pertanto godono di protezione i dati contenuti nel fascicolo, presentato dal fabbricante di un "generico", concernenti gli studi da quest'ultimo condotti in conformità al Piano di Indagine Pediatrica sul farmaco "di riferimento", che ne risulta invece privo[76]. In altre parole, in siffatta ipotesi chi produce "generici" si comporta ed è trattato al pari di chi esegue ricerca scientifica per creare nuovi farmaci. Unica differenza è che, al contrario del secondo, il primo dovrà commercializzare il "generico" autorizzato mediante PUMA senza utilizzare il nome del farmaco "di riferimento".

E' bene rammentare che, dalla concessione dei benefici discendenti dalla titolarità di una PUMA, deriva comunque l'obbligo di produrre il medicinale ovvero, se si decide di cessare la fabbricazione, di consentire a terze parti l'accesso ai dati pediatrici protetti per commercializzare un farmaco analogo[77].

Conseguono poi anche gli obblighi specifici di farmacovigilanza[78].

Lo stesso vale per le sanzioni, applicabili qualora il fabbricante di "generici" venga a violare un obbligo posto a suo carico dal Regolamento[79].

## 6. LE PROCEDURE.

Il Regolamento non modifica le procedure di autorizzazione attualmente esistenti (e cioè quella centralizzata, quella decentralizzata e quella di mutuo

---

[72] Regolamento, art.49, comma 3.
[73] Regolamento, art.49, comma 4.
[74] Per un approfondimento, mi permetto di rinviare al mio scritto *Le regole comunitarie sull'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali "generici"*, in *Cronache farmaceutiche*, n.3-4, 2006, p.4.
[75] Regolamento, art.9 e considerando n.11.
[76] Regolamento, art.30 e considerando n.19 e 20.
[77] Regolamento, art.35.
[78] Regolamento, art.34.
[79] Regolamento, art.49.

riconoscimento), ma aggiunge semplicemente alcune nuove opportunità per i produttori, nell'intento di favorire nella Comunità l'accesso ai farmaci pediatrici nonché premiare chi abbia condotto in modo adeguato gli studi previsti da un Piano di Indagine Pediatrica approvato.

La prima ipotesi è quella in cui è richiesta per la prima volta nella Comunità l'AIC per un farmaco, le cui indicazioni terapeutiche ne includano anche una o più pediatriche. In tal caso, infatti, viene consentito anche il ricorso alla procedura centralizzata[80], cosa che comporta poi la necessità di includere nel riassunto delle caratteristiche del prodotto i risultati degli studi condotti secondo il Piano di Investigazione Pediatrica.

La seconda ipotesi, invece, concerne i medicinali già autorizzati nella Comunità sulla base delle procedure previste dal Codice Comunitario, di cui si intende estendere la portata dell'esistente AIC. Siccome per effetto del Regolamento ciò comporta la necessità di eseguire studi pediatrici completi sul prodotto (e cioè non limitati alle sole modifiche apportate al farmaco per cui si richiede di variare l'AIC iniziale), al titolare dell'AIC in questione è attribuita la facoltà di avvalersi della procedura prevista agli art.32, 33 e 34 del Codice Comunitario, che come noto termina con una decisione della Commissione vincolante per gli Stati membri[81].

In ogni caso, le autorità responsabili del procedimento sono tenute a verificare il rispetto del Piano di Indagine Pediatrica, richiedendo se del caso un apposito parere al Comitato Pediatrico[82]. Qualora il risultato dell'indagine sia negativo, il produttore perde il diritto di beneficiare dei citati incentivi[83].

## 7. LA SUCCESSIVA ATTIVITÀ DELLE ISTITUZIONI COMUNITARIE.

Bisogna adempiere a quanto concordato fra le istituzioni nell'accordo politico che ha permesso di addivenire all'adozione del Regolamento[84]. La questione concerne i rischi conseguenti all'uso, come eccipienti, delle sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione. La Commissione si è infatti impegnata a richiedere al Comitato per i Medicinali ad uso umano di formulare un parere in merito, che sarà poi trasmesso al Consiglio ed al Parlamento Europeo. Inoltre, entro sei mesi dal ricevimento di detto parere, la Commissione dovrà informare le altre istituzioni in merito alle eventuali azioni che riterrà di intraprendere per seguire le indicazioni così avute.

Nel gennaio 2007 la Commissione ha poi pubblicato la bozza delle proprie Linee guida circa la procedura per i Piani di Investigazione Pediatrica, le quali ne toccano numerosi aspetti: la forma ed i contenuti del modello per sottoporre accordi in proposito o richiedere modificazioni a quanto concordato; le istanze di deroga o differimento; i controlli ed i criteri per definire se gli studi condotti sul farmaco siano

[80] Regolamento, art.28 nonché considerando 21.
[81] Regolamento, art.29 nonché considerando n.23.
[82] Regolamento, art.23.
[83] Regolamento, art.24.
[84] Si vedano le "*dichiarazioni*" allegate ai seguenti documenti: posizione comune del Consiglio CS/2006/14289 – CS/2006/14077, *cit.*; decisone del Parlamento Europeo T6_0232/2006, *cit.*; comunicazione della Commissione COM(2006)0408 definitivo, *cit.*

significativi sul piano pediatrico[85]. Ancora, è in via di perfezionamento l'individuazione dei criteri etici per effettuare la sperimentazione clinica dei farmaci pediatrici[86], affidata al Comitato *ad hoc* per lo sviluppo delle buone prassi nell'ambito dei tests clinici, conformemente a quanto sancito dalla direttiva 2001/20/CE[87].

Nel mese di giugno 2007, infine, l'Agenzia e la FDA (Food and Drug Administration) hanno concordato di estendere ai farmaci pediatrici la cooperazione transatlantica tra Unione Europea e Stati Uniti d'America nel campo dei medicinali. Ciò al fine di raggiungere i seguenti obiettivi: in primo luogo, favorire lo scambio di informazioni scientifiche inerenti i programmi per la creazione di farmaci pediatrici, onde evitare anche di esporre i bambini a sperimentazioni non necessarie; in secondo luogo, puntare a livello globale a piani di sviluppo basati su una metodologia scientifica condivisa da entrambe dette autorità regolatorie[88].

Ermenegildo Mario APPIANO
*Avvocato in Torino*
*Dottore di ricerca in diritto della Comunità Europea*
*Master in diritto cinese*
www.appiano.info

[85] *Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies*, versione gennaio 2007.

[86] *Ethical considerations for clinical trials performed in children. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use,* versione ottobre 2006.

[87] 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 (GUCE L 121 dell'1 maggio 2001, p.34).

[88] *Principles of interactions: between EMEA and FDA pediatric therapeutic*, June 2007.