



Cátia Soares Ferreira de Carvalho

## Oncologia Pediátrica: Impacto Regulamentar no desenvolvimento de fármacos antineoplásicos

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cátia Soares Ferreira de Carvalho

# Oncologia Pediátrica: Impacto Regulamentar no desenvolvimento de fármacos antineoplásicos

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,  
Orientada pelo Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga e apresentada à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Soares Ferreira de Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011169625, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de setembro de 2016.

---

(Cátia Soares Ferreira Carvalho)

O Tutor

---

(Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga)

A Aluna

---

(Cátia Soares Ferreira de Carvalho)

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Veiga, pelo apoio prestado durante a execução deste trabalho, bem como pela sua disponibilidade e por todo auxílio.*

*À Sheila e às miúdas, por me conhecerem e gostarem de mim nos dias de sol e céu azul, mas principalmente nos dias cinzentos, de chuva e de silêncio. Obrigada por fazerem de Coimbra a minha segunda casa e por serem a minha segunda família, por fazerem a vida parecer mais fácil, mais simples e mais bonita quando há uma mesa rodeada de amigos.*

*À Bárbara, pela cumplicidade, pelas conversas várias, pela força transmitida, pelo exemplo que se tornou para mim, mas principalmente, e especialmente, pela amizade de sempre.*

*Ao Gonçalo, pela presença constante, pela incondicionalidade, pela maravilhosa pessoa que é, por me tornar uma pessoa melhor e por querer sempre o melhor para mim. A ti, a minha enorme gratidão!*

*Ao Nuno, o Tio, por me lembrar que há valores que transcendem a distância e que, uma vez criados os laços, eles não se quebram. E o amor é assim, uma mão aberta que abraça ao mundo e nos coloca próximos de quem nunca quer partir.*

*À minha Mãe, por todos os valores transmitidos, por me tornar na mulher que sou hoje, por me deixar cair quando é preciso, por nunca desistir, por estar sempre presente quando eu preciso de ajuda para voar. És a mulher da minha vida.*

*Ao Rafa, por ser o chato, mas querido, o melhor amigo mais novo, a razão das confusões lá em casa. Obrigada por seres a ligação, o triângulo. É um amor que não se explica.*

*Aos meus avós. São e serão sempre o meu exemplo, o meu pilar e a minha força.*

*A Coimbra, pela tua magia e a tua luz, pelo teu fado, pela tua praxe, pelos laços que crias, por me teres proporcionado os melhores cinco anos da minha vida!*

# ÍNDICE

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	ii
<b>RESUMO</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. ONCOLOGIA PEDIÁTRICA</b> .....	2
2.1 Considerações Epidemiológicas .....	3
2.2 Especificidades e limitações da Investigação e Desenvolvimento.....	6
<b>3. CONTEXTUALIZAÇÃO REGULAMENTAR</b> .....	8
<b>4. REGULAMENTO (CE) N° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico</b> .....	11
4.1 Comité Pediátrico.....	11
4.2 Plano de Investigação Pediátrica.....	12
4.3 Isenções e diferimentos.....	13
4.4 Obrigações, recompensas e incentivos .....	15
<b>5. IMPACTO REGULAMENTAR</b> .....	17
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	21
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	22

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**CCP** – Certificado Complementar de Proteção

**CE** – Comissão Europeia

**CHMP** – Comité dos Medicamentos para Uso Humano (do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

**EM** – Estados-Membros

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês *European Medicines Agency*)

**EUA** – Estados Unidos da América

**I&D** – Investigação e Desenvolvimento

**IARC** – *International Agency for Research of Cancer*

**ICCC** – *International Classification of Childhood Cancer*

**ICH** – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

**LLA** – Leucemia Linfoblástica Aguda

**PDCO** – Comité Pediátrico (do inglês *Paediatric Committee*)

**PIP** – Plano de Investigação Pediátrica

**PUMA** – Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico (do inglês *Paediatric Use Marketing Authorisation*)

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**UE** – União Europeia

## RESUMO

Os avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas permitiram que a taxa de sobrevivência aumentasse consideravelmente para a população oncológica pediátrica. Contudo, este sucesso foi alcançado através da utilização de medicamentos especificamente desenvolvidos para adultos, estando inerente a falta de informações e formulações farmacêuticas apropriadas que justificassem o uso pediátrico. De facto, a necessidade de estabelecer critérios rigorosos de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos direcionados para a população pediátrica fez-se sentir em todas as áreas terapêuticas. Tomando consciência desta realidade, a União Europeia levou a cabo uma série de medidas que culminou, em 2007, com a introdução do Regulamento Pediátrico. Apesar das mudanças significativas no desenvolvimento de fármacos antineoplásicos, as entidades interessadas esperavam um progresso mais rápido e mais pronunciado. A comunidade científica, em particular, tem mostrado interesse em solucionar determinadas limitações e consequências involuntárias apontadas ao regulamento, com vista a melhorar a situação insatisfatória que ainda se observa em Oncologia Pediátrica.

**Palavras-chave:** Oncologia, Neoplasias, Agentes antineoplásicos, População Pediátrica, Regulamento Pediátrico, União Europeia, Impacto Regulamentar.

## **ABSTRACT**

The scientific and technological advances in the recent decades allowed the paediatric oncology population's survival rate considerable improvement. However, this success was achieved by using drugs specifically developed for adults, being inherent the lack of information and the appropriate pharmaceutical formulations that justify paediatric use. In fact, the need to establish strict criteria of quality, safety and efficacy of targeted medicines for the paediatric population was observed in all therapeutic areas. Aware of this reality, the European Union has undertaken a series of measures that culminated with the introduction of the Paediatric Regulation in 2007. Despite significant changes in the development of antineoplastic agents, the stakeholders expected a faster and more pronounced progress. The scientific community, in particular, has shown interest in solving certain limitations and unintended consequences identified in the Regulation, to improve the unsatisfactory situation that is still observed in Paediatric Oncology.

**Keywords:** Oncology, Neoplasms, Antineoplastic Agents, Paediatric Population, Paediatric Regulation, European Union, Impact of Regulation.

*“No Child Should Die of Cancer” (SIOP EUROPA)*

## I. INTRODUÇÃO

Na década de 1960, começaram a surgir os primeiros fármacos antineoplásicos que permitiram alcançar o sucesso da quimioterapia em crianças com cancro. A utilização a nível pediátrico de fármacos especificamente desenvolvidos para adultos foi sendo generalizado e, hoje, em dia, estima-se que, cerca de 80% das crianças sobrevivem a esta doença nos países desenvolvidos.<sup>1;2</sup>

Este rápido progresso só foi possível através da colaboração internacional de oncologistas pediátricos que possibilitou a realização de ensaios clínicos nestas doenças raras, bem como melhorias nos cuidados de suporte. No entanto, poucos estudos foram feitos para compreender os mecanismos de ação e os efeitos farmacológicos destes fármacos em pediatria e ainda menos estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica com o objetivo de demonstrar a eficácia antitumoral nesta faixa etária, a fim de obter uma indicação autorizada.<sup>3;4</sup>

A falta de informações e formulações farmacêuticas adequadas, bem como os problemas decorrentes dessa utilização em crianças e adolescentes, suportaram a necessidade de uma obrigação legal para que a indústria farmacêutica desenvolvesse medicamentos para uso pediátrico. Após 20 anos de algumas iniciativas, foi criado um novo regulamento na União Europeia (UE) com o objetivo de estabelecer a igualdade de oportunidade de tratamento para as crianças e para os adultos. A criação deste regulamento tem também como objetivo promover uma mudança ética que garanta um correto balanço entre o risco e o benefício da utilização de medicamentos em pediatria.<sup>4;5;6</sup>

De facto, após a entrada em vigor do Regulamento Pediátrico, em 2007, verificaram-se alterações no desenvolvimento de fármacos antineoplásicos e esperava-se um impacto significativo no acesso a novos medicamentos, mais seguros, para as crianças com doenças do foro oncológico. Contudo, ainda persistem alguns riscos regulamentares que motivam a preocupação demonstrada por várias entidades interessadas, em particular, pela comunidade científica. Estas têm procurado soluções a nível regulamentar para fomentar a investigação e o desenvolvimento e acelerar os processos de aprovação, tentando, desta forma, melhorar a situação insatisfatória que se observa em Oncologia Pediátrica.

## 2. ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Segundo o Artigo 1.º da Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança, esta é definida como *todo o ser humano menor de 18 anos, salvo se, nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo*. Tendo sido adotada pela Assembleia Geral das Nações Unidas em 20 de novembro de 1989 e ratificada por Portugal em 21 de setembro de 1990, esta convenção é o mais autenticado dos instrumentos internacionais dos direitos humanos. Neste sentido, e consultando o Regulamento N.º 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Dezembro de 2006, a população pediátrica deve ser entendida como o conjunto de indivíduos com idade compreendida entre o nascimento e os 18 anos, isto é, até aos 17 anos e 364 dias.<sup>7; 8</sup>

A Oncologia Pediátrica refere-se à subespecialidade médica que envolve a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de um conjunto de neoplasias, ou tumores, podendo ser benignas ou malignas. O cancro, termo utilizado para designar qualquer neoplasia maligna, pode ser entendido como um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, podendo ter capacidade de invasão tecidual e ramificar-se, atingindo outros tecidos e órgãos humanos, constituindo metástases. Pode originar-se em todo e qualquer tecido humano, e em qualquer idade, embora a incidência das neoplasias em crianças não seja tão elevada como nos adultos.<sup>9; 10</sup>

Na Europa, cerca de 1% de todas as neoplasias malignas surgem em doentes com menos de 20 anos. A sua baixa incidência representa a grande dificuldade para a realização de estudos epidemiológicos, bem como para a investigação clínica, o que é ainda mais acentuado pelo facto de muitos tipos de tumores nas crianças serem pouco comuns nos adultos.<sup>1; 3</sup>

De facto, existem diferenças substanciais entre as neoplasias malignas que ocorrem nos adultos e nas crianças. A mais notável dessas diferenças está relacionada com a natureza do tecido ou tipo de célula envolvido, que por sua vez pode ser justificada através dos fatores de risco subjacentes. Etiologicamente, a maioria das neoplasias malignas nos adultos é uma consequência da exposição prolongada a fatores ambientais ou de estilo de vida, daí que os tumores primários se localizem, sobretudo, nas células epiteliais que recobrem diferentes órgãos, como a pele, o tubo digestivo, o aparelho respiratório e órgãos genitais.<sup>11</sup> Pelo contrário, os tumores em pediatria são geralmente derivados de tecidos embrionários, afetando células do sistema sanguíneo e tecidos de sustentação. Há evidências de que estas doenças podem ser vistas como alterações no desenvolvimento do embrião ou do feto, quando há, particularmente, a proliferação de células estaminais.<sup>12; 13; 14</sup>

No entanto, apenas uma baixa percentagem das neoplasias malignas pediátricas pode ser justificada através de alterações genéticas constitucionais ou doenças, como por exemplo a Síndrome de Down. Outra proporção pode ser causada pela exposição a fármacos antineoplásicos e radioterapia, prévia a uma neoplasia maligna. A etiologia do cancro em pediatria ainda não é completamente conhecida e a explicação mais provável talvez possa ser um processo multifatorial, onde variáveis como a predisposição genética, a imunologia ou fatores ambientais, embora com diferentes pesos, podem estar relacionadas com o desenvolvimento destas doenças nesta faixa etária.<sup>15; 16</sup>

## 2.1 Considerações Epidemiológicas

Em todos os países do mundo é recomendado um registo de cancro de base populacional, que contribui para facilitar a investigação sobre a incidência, a sobrevivência, a mortalidade e a variação entre os dados internacionais registados. Uma vez que as neoplasias em pediatria apresentam características clínicas e biológicas claramente distintas das dos adultos, estas não podem ser alvo de classificação pelos mesmos critérios. Há um esquema de classificação específico para cancros pediátricos, a *International Classification of Childhood Cancer (ICCC)*. A sua terceira edição classifica 12 principais grupos de diagnóstico e dá definições a 47 subgrupos, referenciando ainda 16 subdivisões.<sup>17</sup>

Estas características únicas constituem um forte argumento para que oncologistas e epidemiologistas procedam à realização de estudos sobre Oncologia Pediátrica, separadamente de outros tipos de cancro. Neste âmbito, a organização *International Agency for Research of Cancer (IARC)* tem procedido à recolha de dados, bem como à sua análise, avaliação e divulgação. Na sequência da publicação dos dois primeiros volumes da *International Incidence of Childhood Cancer* em 1988 e 1998, a IARC encontra-se em preparação da terceira monografia da série. A nova publicação, com os primeiros resultados ainda previstos para o presente ano, irá preencher a lacuna na disponibilidade de dados internacionais das últimas duas décadas.<sup>18</sup>

Em 2012, o cancro na infância representava 0,5% a 4,6% do número total de casos de cancro em todo o mundo. Todos os cancros pediátricos são considerados doenças raras, com incidências que variam de 1-2 casos por cada milhão de pessoas/ano. Na Europa, o projeto RARECARE, financiado pela UE, definiu como doença rara a doença cuja incidência apresenta menos de 6 casos por 100.000 pessoas/ano. Por esta definição, até mesmo a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), a neoplasia maligna com maior incidência em idade pediátrica, pode ser classificada como uma doença rara.<sup>19; 20</sup>

Desde a década de 1960, a taxa de sobrevivência a 5 anos aumentou de cerca de 30% para 80% no ano de 2000, elevando a expectativa de que a maioria das crianças com cancro possa ser curada num futuro próximo.<sup>1</sup> Esta é justificada, entre outras razões, pelos avanços científicos e tecnológicos, nomeadamente na investigação e desenvolvimento (I&D) de fármacos antineoplásicos e nas estratégias de tratamento. De facto, as primeiras evidências claras de que a quimioterapia poderia fornecer um tratamento eficaz para uma doença maligna infantil ocorreram a partir de então, com resultados a nível do aumento da sobrevivência em crianças com linfoma de Hodgkin, rabdiomiossarcoma e LLA. Ainda neste período, teve início uma abordagem multidisciplinar no tratamento oncológico, durante a qual uma estreita colaboração entre profissionais de saúde permitiu um novo conceito de tratamento do nefroblastoma. O tratamento baseado em cirurgia para remoção do tumor, prévia à utilização de radioterapia com a associação de protocolos de quimioterapia, levou à utilização generalizada desta estratégia de tratamento em vários tipos de neoplasias malignas em crianças.<sup>16; 21; 22; 23</sup>

De acordo com um trabalho que compilou dados epidemiológicos no período de 1980-2010, a taxa de sobrevivência proveniente de diferentes centros de registo europeus é consistente entre si e mostra uma clara melhoria na sobrevivência destes doentes, 5 anos após o diagnóstico. O gráfico I apresenta uma visão geral do aumento da sobrevivência ao longo de 20 anos.<sup>15</sup>

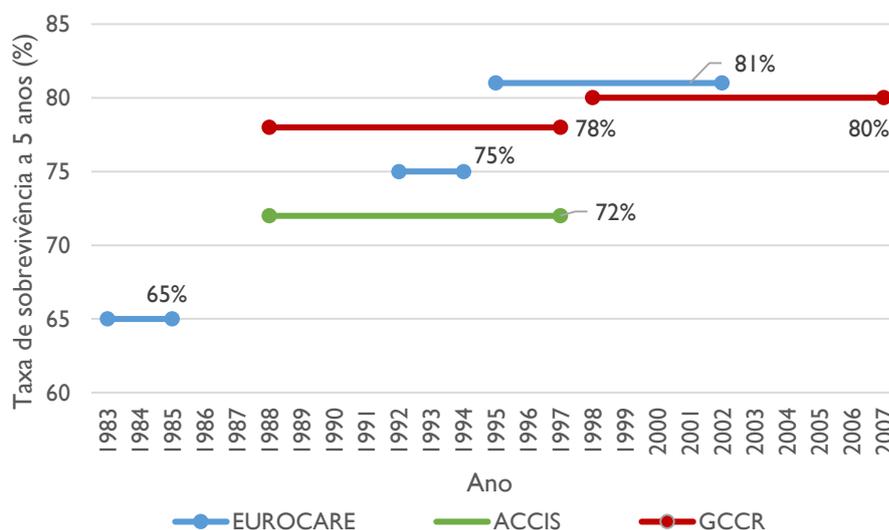


Gráfico I<sup>a</sup>. Taxa de sobrevivência a 5 anos de cancro infantil (0-14 anos) proveniente de diferentes bases de dados epidemiológicas reportando diferentes períodos (*adaptado*<sup>15</sup>).

<sup>a</sup> Legenda do gráfico: EUROCARE (1983-1985, 1992-1994, 1995-2002): organização europeia que fornece dados relativos à sobrevivência de doentes oncológicos, em todas as idades. ACCIS (1988-1997): projeto europeu que visa a compilação de dados sobre Oncologia Pediátrica proveniente de cerca de 30 países e de 78 centros de registo. GCCR (1988-1997, 1998-2007): centro de registo epidemiológico alemão de Oncologia Pediátrica.

Apesar de as taxas de sobrevivência representarem o sucesso alcançado na identificação de terapêuticas eficazes no tratamento do cancro, estima-se que, em 2012, terão ocorrido mais de 160.000 novos casos em crianças com menos de 15 anos de idade e cerca de metade terão falecido por esta doença.<sup>19</sup> Por outro lado, estes dados não devem ser vistos de uma forma geral, uma vez que existem discrepâncias entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento. O último estudo realizado pela EURO CARE, no período de 1999-2007, mostrou que a sobrevida global foi de 70% na Europa de leste e de 81,2% no norte da Europa, com diferenças entre as regiões para todos os tipos de tumores. Estas notórias discrepâncias podem ser explicadas por múltiplas razões. Desde a falta de recursos para cuidados de saúde, com implicações na acessibilidade e disponibilidade de fármacos, passando pela falta de centros especializados em Oncologia Pediátrica, com equipas multidisciplinares de saúde capazes de proceder ao diagnóstico e ao tratamento com os melhores protocolos disponíveis, como acontece em países com maior poder económico.<sup>2</sup>

Adicionalmente, este aumento de sobrevivência tem criado uma nova e crescente população em risco de sofrer efeitos a longo prazo da sua doença primária e do respetivo tratamento. Um estudo realizado na Noruega com 21.984 crianças sobreviventes mostrou que a taxa de mortalidade padronizada foi de 8,3 e o risco absoluto foi de 6,2 por 1000 pessoas/ano. As causas de morte incluíram o cancro primário (63%), neoplasias malignas subsequentes (12%) e outras causas (27%), como alterações neurodegenerativas ou doenças cardiovasculares.<sup>24</sup> De facto, a ambição final para estes doentes é maximizar a probabilidade de sobrevivência e minimizar os efeitos secundários da terapêutica, bem como os efeitos a longo prazo.<sup>3; 25</sup>

## 2.2 Especificidades e limitações da Investigação e Desenvolvimento

As crianças e jovens em idade pediátrica representam um grupo populacional vulnerável, com características fisiológicas e de desenvolvimento bastante distintas dos adultos. A célebre frase de Abraham Jacobi, considerado o pai da pediatria, *a child is not a small adult*, tem uma importância particular em Oncologia. Podem ser considerados vários obstáculos que impedem a necessária I&D de medicamentos para o tratamento de neoplasias malignas pediátricas. O principal determinante é, provavelmente, o limitado interesse comercial da indústria farmacêutica, uma vez que estas entidades tumorais são, para além de raras, biológica e histologicamente distintas das que acontecem nos adultos.<sup>3; 26</sup>

O gráfico I mostra a proporção dos principais grupos de diagnóstico de neoplasias malignas, definidos pela ICCC, para cinco grupos etários que se podem subdividir em pediatria. Pela sua análise, pode concluir-se que os tumores hematológicos são o maior grupo de diagnóstico. Assim, as leucemias agudas, como a LLA, representam a neoplasia mais diagnosticada nesta população. Seguem-se os tumores do sistema nervoso central e os linfomas que, juntamente com o grupo primeiramente referido, representam os três maiores grupos de diagnóstico. Os tumores embrionários, tais como retinoblastoma, neuroblastoma, e nefroblastoma ocorrem muito raramente a partir dos 10 anos de idade e outros, como a LLA torna-se muito menos comum e biologicamente diversificada com a idade. Por sua vez, os carcinomas, os tumores malignos mais comuns nos adultos, são extremamente raros, representando menos de 5% de todo o diagnóstico em Oncologia Pediátrica.<sup>1; 3; 15</sup>

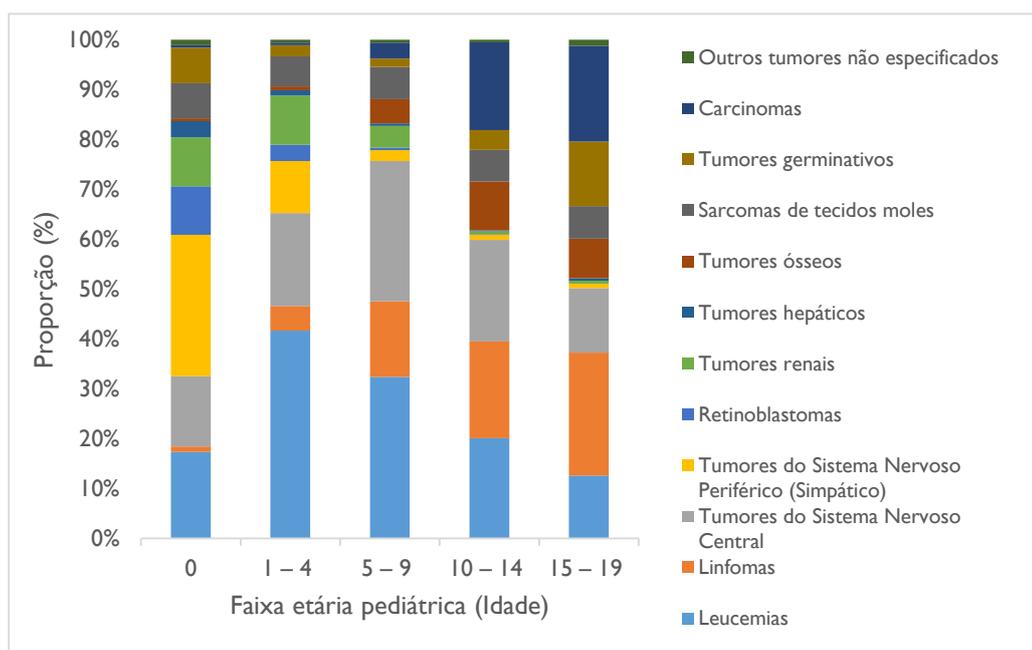


Gráfico 2. Proporção dos 12 grupos principais de diagnóstico de acordo com a idade (*adaptado*<sup>1</sup>).

Esta heterogeneidade representa um enorme desafio para a I&D de fármacos antineoplásicos nesta população. Por um lado, há diferentes necessidades consoante o subconjunto pediátrico, o que, associado ao facto de se tratar de doenças raras, impõe dificuldades na investigação pré-clínica, na conceção de ensaios clínicos e na previsão de efeitos tóxicos, a curto e a longo prazo.<sup>4; 26</sup>

O artigo de revisão de Hirsh *et al.*<sup>25</sup> reúne uma série de dados científicos relativos às especificidades do desenvolvimento deste tipo de fármacos. A raridade das neoplasias malignas é um dos principais fatores apontados para a dificuldade em reunir material biológico adequado e suficiente para compreender os mecanismos biológicos subjacentes aos diversos tipos de cancro pediátricos. Esta lacuna traduz-se na falta de modelos biológicos *in vitro* e *in vivo* essenciais, quer para a avaliação pré-clínica de entidades moleculares candidatas a fármacos, quer para permitir a identificação de fatores-chave na progressão dos tumores e, assim, a identificação de novos alvos terapêuticos.

Outra barreira apontada relaciona-se com a dificuldade na conceção de ensaios clínicos, incluindo as próprias questões éticas, únicas e complexas, que envolvem a investigação clínica em crianças. As dificuldades relacionam-se com o baixo número de doentes elegíveis para participar, assim como com a necessidade de estabelecer uma formulação apropriada e adequada à idade. Para além disso, os custos e o tempo adicional necessários para completar um ensaio em crianças, em comparação com os adultos, não são financeiramente vantajosos para a indústria, uma vez que a reduzida população-alvo que poderá vir a ser tratada com o medicamento aprovado, não trará o retorno económico necessário para justificar o elevado investimento dispensado.<sup>4; 26</sup>

Por último, e não menos importante, os longos períodos de aprovação associados aos procedimentos regulamentares, bem como a visão reticente da indústria farmacêutica em apostar neste “mercado” relativamente pequeno, que pode, efetivamente, representar um risco financeiro, são as maiores barreiras apontadas neste âmbito.<sup>3; 26; 27</sup>

No entanto, o crescente reconhecimento de que a população pediátrica é única e necessita de entidades que a defendam, seja na comunidade científica, nas agências regulamentares e na sociedade, através de associações de doentes e familiares, tem trazido a Oncologia Pediátrica cada vez mais em foco.<sup>3; 26; 27</sup> Deste modo, importa verificar quais as alterações legislativas que têm tido impacto nesta área terapêutica e quais as consequências mais apontadas pela comunidade científica neste âmbito.

### 3. CONTEXTUALIZAÇÃO REGULAMENTAR

Ao longo dos últimos anos, existiu uma preocupação crescente com a harmonização dos requisitos e critérios na submissão e avaliação de medicamentos de uso humano e, posterior, concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Contudo, apesar de todo o esforço regulamentar, a falta de evidência científica perante a utilização de fármacos em pediatria tem sido um motivo de preocupação da comunidade científica. Estudos realizados antes da adoção do atual regulamento mostram que, mais de 50% dos medicamentos utilizados em crianças não tinham sido testados na população pediátrica.<sup>28; 29; 30</sup>

Esta situação revela-se ainda mais grave quando se fala de Oncologia: mais de 80% dos fármacos usados para tratar crianças com cancro não detêm informações e dados que suportem o seu uso pediátrico no respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM) e, portanto, constituem utilizações *off-label*. A falta de informações e formulações farmacêuticas apropriadas para fármacos antineoplásicos podem trazer potenciais efeitos agudos e crónicos, tendo em conta que as crianças são suscetíveis de sofrer alterações durante as fases de desenvolvimento, desde a infância até à idade adulta. O impacto fisiológico e psicológico também deve ser considerado, uma vez que o tratamento pode inibir o crescimento de tecidos e órgãos (por exemplo, a utilização de radioterapia).<sup>4</sup>

Desta forma, ficou claro que havia a necessidade de uma obrigação legal para a indústria farmacêutica realizar estudos que se destinassem ao desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico. O primeiro passo dado neste sentido foi concretizado pela Comissão Europeia (CE), em 1997, com a organização de uma mesa redonda de peritos de todos os Estados-Membros (EM). Concluiu-se que era imperativo reforçar a legislação, em especial através da introdução de um sistema de incentivos. No entanto, esta levou algum tempo a ser desenvolvida e implementada.<sup>5; 6</sup>

Em 1998, a Europa, os Estados Unidos da América (EUA) e o Japão adotaram uma diretiva para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos, através da *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), com o apoio da CE. Os principais objetivos incluíram o incentivo ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos a nível internacional, a providência de um esboço de questões críticas referente à I&D e a elucidação de quais as abordagens a seguir para um estudo seguro, eficiente e ético dos medicamentos. Esta tornou-se, posteriormente, na *guideline* europeia “Nota de orientação sobre a investigação clínica de medicamentos na população pediátrica” (*ICH Topic E11*), em vigor desde julho de 2002.<sup>5; 31</sup>

Entre 2000 e 2004, a CE passou por um longo exercício de consulta às entidades interessadas, de elaboração de propostas e de análise do potencial impacto legislativo. Vários documentos e diretivas podem ser referidos.<sup>5; 31; 32</sup>

Em abril de 2001, foi adotada a Directiva 2001/20/CE sobre as Boas Práticas Clínicas, que entrou em vigor em maio de 2004. Esta teve em consideração algumas preocupações específicas sobre a realização de ensaios clínicos em crianças e, em particular, o estabelecimento de critérios para a sua proteção. No fundo, mostrou, mais uma vez, a preocupação europeia em normalizar e incentivar a realização de ensaios clínicos em pediatria.<sup>5</sup>

Ainda no mesmo ano, foi criado o *Paediatric Expert Group*, cujo principal objetivo se prendia com a emissão de opiniões científicas acerca da utilização racional de medicamentos em pediatria, na tentativa de melhorar a situação existente. A sua ação era dirigida tanto para os medicamentos já autorizados, em que a informação pediátrica publicada e reconhecida por peritos ainda não se encontrava incluída no RCM, como para a obtenção de informação acerca das reais necessidades terapêuticas. Este grupo de trabalho da EMA esteve na génese dos objetivos e competências do atual Comité Pediátrico (PDCO – do inglês *Paediatric Committee*).<sup>5; 32</sup>

Mais tarde, em fevereiro de 2002, foi publicado pela CE o documento de consulta *Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*, que representou um marco importante para resolver a situação insustentável dos medicamentos pediátricos.<sup>5; 31; 32</sup>

Foi então a 29 de setembro de 2004 que a CE lançou a primeira proposta do regulamento europeu relativo a medicamentos para uso pediátrico. Após a votação em sessão plenária do Parlamento Europeu, a 7 de setembro de 2005, a CE respondeu às emendas parlamentares sob a forma de uma proposta modificada. A alteração mais significativa introduzida pelo Parlamento foi a transparência da realização de ensaios clínicos pediátricos.<sup>5; 31</sup>

O desenvolvimento de normas e a adoção de critérios rigorosos de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos pediátricos culminou com a introdução do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico<sup>b</sup> (a seguir designado por «Regulamento Pediátrico») e que

---

<sup>b</sup> JO L 378 de 27.12.2006, p. 1; alterado pelo Regulamento (CE) n.º 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de dezembro de 2006, JO L 378 de 27.12.2006, p. 20.

altera o Regulamento (CEE) n° 1768/92<sup>c</sup>, a Directiva 2001/20/CE<sup>d</sup>, a Directiva 2001/83/CE<sup>e</sup> e o Regulamento n° 726/2004<sup>f</sup>.<sup>8</sup>

Desde 26 de janeiro de 2007, data de entrada em vigor deste regulamento, com aplicação imediata em todos os EM da UE, o ambiente regulamentar para estes medicamentos mudou drasticamente, havendo uma “revolução pediátrica” no sentido de melhorar a saúde das crianças na UE, através do aumento da investigação, da obtenção de informação e do acesso a fármacos especificamente desenvolvidos para esta população.<sup>6</sup>

No capítulo seguinte, explicitam-se os principais elementos e características do Regulamento Pediátrico a fim de se obter uma melhor compreensão da legislação atual, para concluir acerca da questão primordial deste trabalho: Será que as alterações regulamentares estão focadas para melhorar as opções terapêuticas de doentes oncológicos pediátricos?

---

<sup>c</sup> Regulamento (CEE) n° 1768/92 do Conselho, de 18 de Junho de 1992, relativo à criação de um certificado complementar de proteção para os medicamentos (JO L 182 de 2.7.1992, p. 1).

<sup>d</sup> Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano (JO L 121 de 1.5.2001, p. 34).

<sup>e</sup> Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO L 31 I de 28.11.2001, p. 67).

<sup>f</sup> Regulamento (CE) n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (JO L 136 de 30.4.2004, p. 1).

#### **4. REGULAMENTO (CE) N° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico**

O Regulamento Pediátrico supramencionado consubstancia legislação comunitária que prescreve para a indústria farmacêutica o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico através de um sistema de obrigações, recompensas e incentivos, os quais são necessários para alcançar os objetivos plasmados no diploma. O seu âmbito de aplicação abrange os medicamentos em fase de desenvolvimento, e ainda sem autorização, e os medicamentos autorizados, quer ainda se encontrem, ou não, protegidos por direitos de propriedade intelectual. No fundo, aplica-se a todos os medicamentos direcionados para a população pediátrica, levando a que, atualmente, o desenvolvimento de medicamentos para a pediatria seja uma regra obrigatória.<sup>8; 31</sup>

O principal objetivo é promover a melhoria da saúde das crianças e adolescentes na UE, facilitando o acesso a medicamentos, tendo em vista o aumento da oferta terapêutica, o que implica, necessariamente, uma mudança na sua I&D. Esta mudança tem de ser alcançada assegurando que os medicamentos utilizados para tratar a população pediátrica são objeto de uma investigação de elevada qualidade, tendo em conta princípios éticos, e que estão devidamente autorizados para uso pediátrico, evitando, simultaneamente, que sejam efetuados ensaios clínicos desnecessários e que haja um atraso na autorização desses medicamentos para outras faixas etárias da população. Adicionalmente, pretende melhorar a informação disponível relativa à utilização de medicamentos nos diferentes subconjuntos da pediatria.<sup>6; 8</sup>

##### **4.1 Comité Pediátrico**

Uma das peças fundamentais criadas por este regulamento é o PDCO que, tal como os restantes comités científicos da EMA, se encontra abrangido pelas regras previstas no Regulamento (CE) N° 726/2004. A sua existência impôs-se pela necessidade de, primeiramente, fazer cumprir o estabelecido neste regulamento, mas, essencialmente, para conceder a principal responsabilidade de gestão de planos de investigação pediátrica (PIPs) – incluindo a sua avaliação e aprovação – e do sistema de diferimentos (*deferrals*) e isenções (*waivers*). São, deste modo, conferidos à EMA poderes de decisão concretos.<sup>8; 33</sup>

Este Comité é constituído por um grupo de peritos, nomeadamente por um membro designado por cada EM, cinco elementos do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP, do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*), três membros representantes de associações de doentes e, ainda, três elementos nomeados para representar profissionais de saúde, e seus respetivos suplentes. Estes profissionais representam

determinadas áreas científicas e possuem conhecimentos especializados e competência em matéria de desenvolvimento e avaliação de todos os aspetos dos medicamentos destinados à pediatria. Assim, o Regulamento Pediátrico impõe ao PDCO uma série de importantes responsabilidades, as quais estão claramente designadas no artigo 6.º do referido regulamento.<sup>8; 31; 34</sup>

Para além da principal função do PDCO, todos os seus membros são responsáveis pela apreciação de quaisquer dados produzidos em conformidade com um PIP aprovado e pela emissão de parecer sobre a qualidade, segurança ou eficácia de um medicamento para uso na população pediátrica, a pedido do CHMP, de uma autoridade competente de um EM da EU, ou do próprio requerente. Apoiam também o desenvolvimento da Rede Europeia de Investigação Pediátrica (Enpr-EMA) estabelecida na EMA, e fornecem apoio científico à EMA e à CE, auxiliando a elaboração de documentos relacionados com o cumprimento dos objetivos da regulamentação.<sup>8; 35</sup>

O PDCO é ainda responsável pelo estabelecimento e atualização regular de um inventário das necessidades terapêuticas da população pediátrica a nível da UE, em particular com o objetivo de identificar as prioridades da investigação clínica e direcionar os esforços de I&D e de autorização dos medicamentos. Esta lista esclarece para que medicamentos é necessária informação adicional, relativa à segurança ou eficácia em subconjuntos etários específicos ou referente a formulações apropriadas à idade. Encontra-se publicada por classe terapêutica e está disponível para consulta no portal da internet da EMA.<sup>6; 8; 33; 36</sup>

## **4.2 Plano de Investigação Pediátrica**

O elemento-chave deste regulamento é o envolvimento precoce da indústria farmacêutica no programa de I&D de um medicamento para uso pediátrico, exigindo que seja elaborado um PIP, plano que descreve todos os aspetos de qualidade, clínicos e não clínicos, e todas as medidas a adotar no desenvolvimento de um medicamento destinado à pediatria. Desta forma, as obrigações introduzidas pelo regulamento forçam as empresas a examinar o potencial uso pediátrico de todos os novos medicamentos, levando a que estas tenham de considerar o desenvolvimento pediátrico como uma parte integrante do programa de desenvolvimento para adultos. Assim, a exigência de desenvolver e discutir um PIP com o PDCO visa garantir que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população em idade pediátrica, tendo como base os dados obtidos nos estudos. Este documento constitui um requisito fundamental para garantir o cumprimento da obrigação para com as necessidades terapêuticas desta população.<sup>6; 8; 33</sup>

Especificamente, um PIP deve incluir detalhes sobre o calendário e as medidas propostas para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento, especificando quais os subgrupos que devem ser estudados, bem com a forma e o prazo de realização desse estudo. Além disso, todas as medidas para adaptar a formulação de um medicamento devem estar também incluídas. Uma vez submetido, é avaliado por coordenadores da EMA e dois membros do PDCO que irão construir um relatório, servindo este de base para discussão em reunião do Comité. Todo o processo de desenvolvimento pode ser relativamente longo, dependendo das questões colocadas pela PDCO ou das eventuais alterações ao conteúdo do PIP, que possam ser feitas pelo requerente. Desta forma, um PIP deve ser submetido numa fase precoce de desenvolvimento, isto é, antes de serem concluídos os estudos farmacocinéticos realizados em adultos (ensaios de fase I), a fim de evitar atrasos no desenvolvimento geral de medicamentos e de garantir que o acesso para outras populações não fica comprometido.<sup>6; 8;</sup>

31

### **4.3 Isenções e diferimentos**

Embora a submissão de um PIP seja uma obrigação imposta por este regulamento, existem situações, igualmente contempladas, que prescindem deste programa. Os requerimentos impostos na realização da avaliação pediátrica não são aplicados a determinados medicamentos, como os genéricos, os medicamentos biológicos similares e os medicamentos autorizados através do procedimento de uso bem estabelecido, nem a medicamentos homeopáticos e a medicamentos tradicionais à base de plantas.<sup>8</sup>

Adicionalmente, o PDCO pode, a pedido do requerente aquando da submissão de um PIP ou por iniciativa própria, emitir um parecer favorável à concessão de uma isenção (*waiver*), relativamente a um medicamento específico ou a uma classe de medicamentos. Estas situações podem verificar-se quando há provável ineficácia ou ausência de segurança do medicamento ou da classe de medicamentos para parte ou toda a população pediátrica; há evidência científica de que a doença ou a patologia a que o medicamento ou a classe de medicamentos se destina ocorre apenas na população adulta; ou o medicamento não apresenta um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos disponíveis.<sup>6; 8</sup>

Este sistema de isenções (*waivers*), aplicado a medicamentos que mostrem reduzida probabilidade de beneficiar os doentes pediátricos, é um dos procedimentos estabelecidos que pretende garantir que a investigação clínica em crianças e adolescentes é realizada apenas para satisfazer as suas necessidades terapêuticas e, desta forma, evitar estudos desnecessários. É de salientar que o facto de uma neoplasia pediátrica ser classificada como doença rara não

pode ser um argumento da indústria farmacêutica para a obtenção imediata de isenções, a menos que as evidências científicas o justifiquem. Naturalmente, este não poderia ser um fator decisivo, uma vez que isso comprometeria a I&D de novos fármacos para toda a população oncológica pediátrica.<sup>8; 31; 33</sup>

Uma isenção, parcial ou completa, remove a obrigatoriedade de apresentação de um PIP para parte ou para toda a população pediátrica, respetivamente, e pode ser classificada em três tipos:

- *Class waiver* para a classe de medicamentos utilizados numa dada doença ou patologia, ou para todos os medicamentos destinados a essa mesma condição.
- *Parcial waiver* para um medicamento específico, onde é concedida a isenção para um ou mais subconjuntos da população pediátrica ou uma ou mais indicações terapêuticas. Neste caso, permanece a obrigatoriedade de submissão de um PIP, com exceção dos elementos e dos dados a que se refere a isenção.
- *Product-specific waiver*, também denominado um *total waiver*, quando a isenção se destina a um medicamento específico indicado para tratar uma dada doença ou patologia, para todos os subgrupos da população pediátrica.

A EMA emite a decisão de concessão de um *wavier*, sendo que, quando se tratar de um *class waiver* ou um *product-specific waiver*, o requerente não fica obrigado à submissão de um PIP. Assim, o medicamento ao qual tenha sido concedido este tipo de isenção, não obterá qualquer tipo de recompensa, após obtenção de AIM e início de comercialização.<sup>6; 8; 37</sup>

Embora um PIP tenha que ser acordado numa fase inicial do desenvolvimento, o regulamento contempla ainda um sistema de diferimentos em relação ao calendário da sua aplicação. É, assim, possível solicitar, em simultâneo com a apresentação do PIP, um pedido de diferimento (*deferral*), fundamentado em razões científicas e técnicas ou de saúde pública. Este pedido será avaliado pelo Comité e, se apropriado, a EMA concede o adiamento do início ou da conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes no plano. Esta medida foi introduzida no Regulamento Pediátrico com vista a assegurar que os ensaios clínicos em crianças apenas são realizados quando se apresentarem seguros, sendo adequado realizar estudos prévios com adultos, e evitar que a exigência do conteúdo de um PIP não atrase a autorização dos medicamentos para outras populações, uma vez que pode haver casos em que os estudos pediátricos se prolonguem por mais tempo do que os estudos em indivíduos adultos.<sup>6; 8; 31; 33; 37</sup>

#### 4.4 Obrigações, recompensas e incentivos

Atualmente, o pedido de AIM de um medicamento para uso humano só pode ser considerado válido se, para além dos dados e de toda a documentação legalmente exigida, incluir os resultados de todos os estudos realizados e os pormenores de toda a informação recolhida em conformidade com um PIP aprovado (bem com a decisão de aprovação do mesmo pela EMA), a não ser que seja apresentada uma decisão da EMA relativa à concessão de um *waiver* ou *deferral*. Para os medicamentos autorizados protegidos por um Certificado Complementar de Proteção (CCP)<sup>6</sup>, ou por uma patente que confira direito ao referido certificado, o exposto anteriormente é aplicável a pedidos de extensões de uma AIM já existente, isto é, a pedidos de autorização de novas indicações, incluindo indicações pediátricas, novas formas farmacêuticas e novas vias de administração.<sup>8</sup>

O cumprimento destas exigências permite à indústria farmacêutica beneficiar de incentivos e recompensas, caso o desenvolvimento pediátrico seja concluído em conformidade com o PIP acordado e os resultados dos estudos realizados constem no RCM e, quando se justifique, no folheto informativo do medicamento em questão, independentemente de os resultados conduzirem à autorização de uma indicação pediátrica. O titular da patente ou do CCP poderá, assim, beneficiar de uma prorrogação da validade do CCP por um período suplementar de 6 meses. Relativamente a pedidos de AIM de um medicamento órfão, a conclusão do desenvolvimento pediátrico é recompensada com o alargamento do período de exclusividade de comercialização, de 10 para 12 anos.<sup>6; 8; 31; 38</sup>

O Regulamento Pediátrico introduziu um novo tipo de AIM, a Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico (PUMA, do inglês *Paediatric Use Marketing Authorisation*), que pretende incentivar a investigação de medicamentos autorizados para adultos que já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual. Estes medicamentos podem representar uma necessidade não satisfeita para as crianças, pelo que é necessário promover a realização de estudos sobre o seu potencial uso em toda a população pediátrica, ou em subconjuntos da mesma. O *dossier* do pedido de um PUMA deve conter todos os dados e documentos necessários para demonstrar a qualidade, a segurança e eficácia na população pediátrica, incluindo os dados específicos que justifiquem a dosagem, a forma farmacêutica e a via de administração do medicamento, de acordo com o PIP previamente aprovado. Trata-se

---

<sup>6</sup> O Certificado Complementar de Proteção consiste, para os estados membros da EU, num direito de Propriedade Industrial que prolonga, até um período máximo de 5 anos, a proteção conferida por uma patente-base, para um determinado produto, medicamento ou fitofarmacêutico, desde que esse produto esteja protegido pela referida patente-base. Este certificado confere a mesma proteção que a patente embora apenas para o produto identificado na AIM.<sup>38</sup>

de um processo voluntário, que pode ser realizado através dos procedimentos de registo em vigor (processo centralizado, processo de reconhecimento mútuo, processo descentralizado, processo nacional), mas que detém um acesso automático ao processo centralizado, com o acréscimo de uma redução no pagamento de taxas inerentes ao processo. Adicionalmente, um PUMA prescreve um período de 8 anos de proteção de dados e um período de 10 anos de proteção de comercialização para qualquer novo medicamento não patenteado exclusivamente desenvolvido para ser usado na população pediátrica. É ainda possível manter a designação comercial do medicamento correspondente, autorizado para o uso em adultos, de forma a conceder, simultaneamente, a capitalização do reconhecimento da marca.<sup>6; 8; 33; 37; 39</sup>

## 5. IMPACTO REGULAMENTAR

A comunidade de oncologistas pediátricos olhou para esta mudança regulamentar com grande esperança, pois poderia ser uma excelente oportunidade para aumentar a oferta terapêutica e melhorar a efetividade do tratamento destas crianças. Esperava-se que o novo regulamento europeu representasse avanços decisivos em áreas particularmente necessitadas do ponto de vista pediátrico, como a Oncologia Pediátrica, e que refletisse um rápido progresso no acesso a novos fármacos antineoplásicos para as crianças e jovens. Contudo, têm-se apontado algumas críticas, certas limitações e consequências involuntárias ao Regulamento Pediátrico.<sup>27; 33; 40; 41</sup>

Entre 2001 e 2008, 29 medicamentos antineoplásicos receberam aprovação e autorização de comercialização pela EMA.<sup>h</sup> Destes, apenas 6 receberam indicação para toda a população pediátrica, maioritariamente para doenças ou patologias hematológicas. No geral, à data de aprovação, cerca de 78% dos medicamentos necessitavam de uma reavaliação pediátrica. Para alguns seria necessário adaptar a formulação, a dosagem e/ou a via de administração, enquanto para outros seria relevante uma avaliação pré-clínica numa outra doença pediátrica, diferente da que se encontrava indicada, e aprovada, para adultos.<sup>41</sup>

Após cinco anos da entrada em vigor do Regulamento Pediátrico, 45 PIPs foram aprovados para 43 medicamentos indicados para tratar doenças oncológicas. A Oncologia apresenta-se em primeiro plano com o maior número de PIPs aprovados, a par de áreas como endocrinologia-ginecologia-fertilidade-metabolismo e doenças infecciosas. No entanto, apesar do número razoável de PIPs nesta área terapêutica e de todos os esforços regulamentares feitos desde o ano de 2000, o desenvolvimento pediátrico de novos fármacos antineoplásicos tem sido limitado e um pequeno aumento significativo é apontado.<sup>33; 40; 41; 42</sup>

Uma das maiores limitações apontadas ao Regulamento Pediátrico prende-se com a possibilidade do requerente obter uma isenção (*waiver*) ao desenvolvimento pediátrico. Estas isenções acabam por ser simplificadas na prática, pelo facto de a maioria dos PIPs ter como ponto de partida um programa de I&D em curso, relativo a um medicamento para adultos, querendo isto dizer que está em vista uma indicação para uma patologia existente nos adultos que, como referido anteriormente, na grande maioria dos casos não se verifica nas crianças. Assim, os fármacos antineoplásicos são desenvolvidos com base na indicação patológica do

---

<sup>h</sup> Apesar de o Regulamento Pediátrico ter entrado em vigor a 26 de janeiro de 2007, as suas disposições principais apenas se tornaram aplicáveis a partir de 26 de julho de 2008 (artigo 7.º) e de 26 de janeiro de 2009 (artigo 8.º), respetivamente. Consequentemente, alguns dos medicamentos referidos, em processo de avaliação durante este período, não foram aprovados ao abrigo deste regulamento.

adulto, embora o alvo terapêutico pudesse ser relevante para uma patologia pediátrica, apesar de completamente distinta. Ao conduzir o desenvolvimento sem ter em conta a biologia do tumor ou o mecanismo de ação do fármaco, poderão estar a limitar-se as oportunidades de investigação e, conseqüentemente, de tratamento para as crianças com cancro.<sup>27; 33; 40</sup> Vassal et al.<sup>40</sup> analisou a lista de PIPs aprovados desde 2007 até junho de 2012, tendo concluído que 26 dos 28 medicamentos antineoplásicos autorizados têm um mecanismo de ação potencialmente relevante para neoplasias pediátricas. No entanto, 50% destes obtiveram um *class waiver*, uma vez que a doença ou a patologia a que o medicamento em questão se destina ocorre apenas na população adulta. Desta forma, a indústria farmacêutica não tem necessidade de proceder à investigação dos fármacos em pediatria e não há efeitos significativos sobre o desenvolvimento de medicamentos para a Oncologia Pediátrica.

A situação continua a agravar-se quando se verifica que, em 2015, de acordo com o relatório anual da EMA, 49 pedidos de *class waiver* foram avaliados em reuniões plenárias mensais do PDCO, dos quais 61% envolviam fármacos antineoplásicos. De um total de 30 pedidos de isenção nesta área terapêutica, 25 obtiveram confirmação e um parecer favorável pelo Comité.<sup>43</sup>

Adicionalmente, outra principal consequência não intencional apontada para os PIPs é que estes, na forma como estão concebidos, requerem exigências e burocracias que podem atrasar o início da realização de ensaios clínicos em pediatria. Um PIP completo tem que ser revisto e aprovado antes de qualquer dado clínico pediátrico estar disponível. Planear um ensaio de fase 3 antes do fármaco ter sido testado em crianças é apontado como contraproducente, uma vez que são os estudos iniciais que determinam se o medicamento deve ser desenvolvido, e, em caso afirmativo, de que forma. Como resultado, a indústria farmacêutica atrasa o início de ensaios clínicos de fase I ao tentar desenvolver complexos planos de desenvolvimento de fase 3 sem dados fundamentais. Neste sentido, foi apresentada uma proposta de desenvolvimento de fármacos antineoplásicos na UE (Figura 1). Um *waiver* deverá ser emitido com base no mecanismo de ação ou no alvo terapêutico do novo fármaco, em vez da indicação patológica do mesmo. Por outro lado, os PIPs devem ser limitados a propostas de desenvolvimento para a fase I e 2, e adiar qualquer discussão da fase 3 até que as fases iniciais forneçam dados pediátricos suficientes, necessários para uma possível discussão e conclusão.<sup>27</sup>

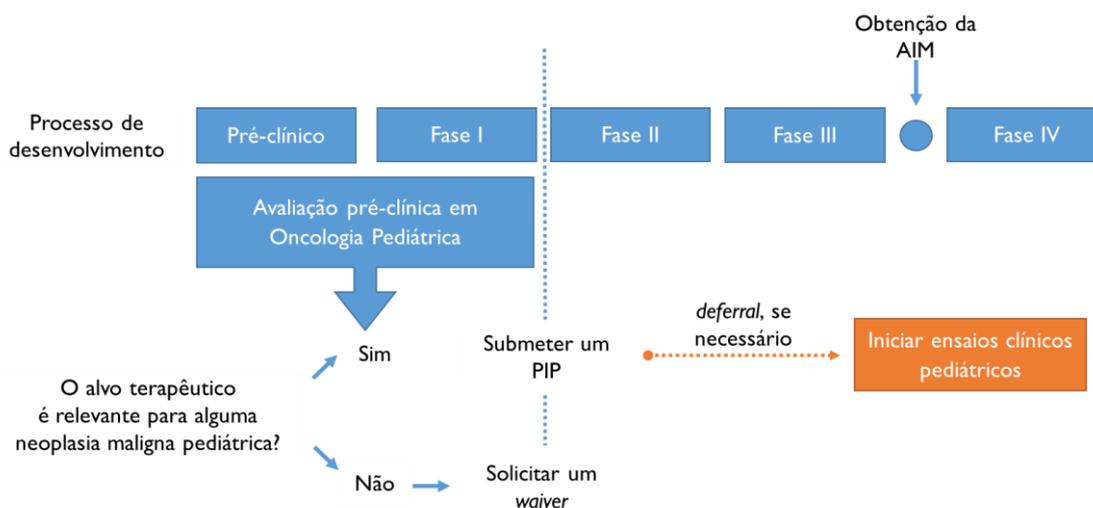


Figura 1<sup>i</sup>. Proposta de desenvolvimento de fármacos antineoplásicos na UE (*adaptado*<sup>27</sup>).

Por último, e não menos importante, dada a raridade das doenças malignas pediátricas, é necessário realçar o papel fundamental que os grupos de ensaios clínicos e as redes de investigação representam para responder às necessidades da população oncológica pediátrica. Existindo há mais de 30 anos, atualmente podem referenciar-se mais de 200 unidades desta natureza, em todo o mundo. Entre estas, está o consórcio europeu, *Innovative Therapies for Children with Cancer*, que foi criado especificamente para acelerar o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos com foco na população pediátrica. Este consórcio já iniciou ensaios clínicos de fase I e construiu uma rede europeia de laboratórios de investigação para coordenar a avaliação pré-clínica de novos medicamentos em neoplasias malignas exclusivamente pediátricas.<sup>4, 44</sup> No entanto, este projeto é apenas financiado pela indústria farmacêutica, por bolsas nacionais e por organizações filantrópicas, sem que haja um financiamento europeu sustentável. Existe uma diferença de financiamento público que é apontada por Vassal, *et al.*<sup>27</sup> como a principal razão pela qual existem mais ensaios clínicos de fase precoce em crianças nos EUA do que na UE, resultando em que as crianças e adolescentes com cancro recorrente ou refratário não tenham acesso aos primeiros ensaios clínicos que investigam fármacos inovadores.

Apesar das várias lacunas apontadas à regulamentação, um importante resultado foi, de facto, o aumento substancial da interação e do diálogo entre a indústria farmacêutica e a

<sup>i</sup> Legenda da figura 1: A avaliação pré-clínica e os estudos de fase I em adultos devem incluir uma investigação e validação do alvo terapêutico, bem como a investigação experimental em vários modelos de neoplasias pediátricas, de modo que seja possível responder à pergunta: **O alvo terapêutico é relevante para algum tipo de neoplasia pediátrica?** No final do estudo de fase I, se a resposta for **positiva**, deve ser submetido um PIP. Se a resposta for **negativa**, deve ser solicitado um *waiver* ao desenvolvimento pediátrico. O início do desenvolvimento pediátrico pode ser adiado (linha tracejada), caso seja necessário dados de segurança adicionais em adultos, antes de se proceder aos estudos pediátricos. Neste caso, deverá ser pedido um *deferral*.

comunidade científica de investigação clínica. O reconhecimento das mesmas pela EMA demonstrou a preocupação de que só o trabalho conjunto com as entidades interessadas pode melhorar esta situação insatisfatória. O relatório de 5 anos apresentado à CE, após entrada em vigor do Regulamento Pediátrico, destaca especificamente a Oncologia como uma área negligenciada, uma vez que o principal impulsionador da investigação farmacêutica continua a ser a indicação terapêutica em adultos e o potencial mercado. Neste relatório, a EMA afirma que *são necessárias novas medidas para atingir os objetivos principais do Regulamento Pediátrico para determinadas áreas terapêuticas, como a oncologia pediátrica, onde poucos progressos têm sido feitos nos últimos cinco anos, em parte devido à diferença de condições clínicas entre adultos e crianças. O objetivo dos PIPs ou dos waivers deve ser conduzido pelo potencial uso pediátrico, isto é, através dos dados (existentes ou gerados como parte de um PIP) sobre o mecanismo de ação ou o alvo terapêutico do medicamento antineoplásico.*<sup>45</sup>

Desta forma, a EMA tem tido um papel fundamental ao funcionar como um excelente intermediário entre as várias entidades interessadas. Algumas iniciativas podem ser apontadas:

- Em setembro de 2014, a EMA lançou o *Draft inventory of paediatric therapeutic needs – Paediatric Oncology*, baseado em informação científica atualizada, cujo objetivo foi incentivar a I&D, dando a conhecer aos investigadores a realidade clínica nesta área terapêutica.<sup>46</sup>
- No sentido de promover o desenvolvimento de PUMAs, a EMA tem atualizado uma lista prioritária de medicamentos que já não se encontram protegidos por patente ou CCP, mas para os quais são necessários dados farmacocinéticos, de segurança e/ou de eficácia para toda a população pediátrica, ou para determinados subconjuntos.<sup>47</sup>
- Recentemente, o PDCO aprovou uma revisão da lista de *class waivers*, tendo em conta as novas evidências científicas disponíveis na literatura sobre as doenças ou patologias que afetam a população pediátrica e os respetivos medicamentos ou classes de medicamentos. Nesta revisão, foram revogadas, revistas e confirmadas uma série de isenções para determinadas classes de medicamentos, nomeadamente na área terapêutica oncológica.<sup>48</sup> A lista atual encontra-se disponível para consulta no portal da internet da EMA.<sup>40</sup>
- Têm sido elaborados modelos *standard* de PIPs para doenças sub-representadas, disponibilizados no portal da internet da EMA,<sup>49</sup> com o objetivo de auxiliar o requerente quanto aos princípios e elementos principais que um PIP deve contemplar e, assim, agilizar o processo de avaliação. Além disso, a EMA e o PDCO encontram-se a explorar como é que PIPs relativos a diferentes medicamentos, indicados para o tratamento de doenças ou patologias semelhantes, podem gerar informação complementar, o que será benéfico para o progresso da investigação pediátrica e reduzirá problemas de viabilidade.<sup>45</sup>

## 6. CONCLUSÃO

Apesar das mudanças significativas no desenvolvimento de fármacos antineoplásicos, após a implementação do Regulamento Pediátrico, o progresso continua a ser lento. Dada a raridade e a heterogeneidade da Oncologia Pediátrica, e pelo facto de o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos ser um processo complexo, a introdução de fármacos menos tóxicos e mais direcionados para o alvo terapêutico deve ser, cada vez mais, o objetivo da investigação clínica e exige uma parceria entre investigadores, a indústria farmacêutica, as autoridades regulamentares, associações de doentes e os seus cuidadores e outras entidades interessadas. Esta aliança terapêutica irá garantir que os esforços estão focados nas necessidades clínicas não satisfeitas em Oncologia Pediátrica.<sup>27; 40; 44; 50</sup>

De facto, há ainda um longo caminho a percorrer para o sucesso nesta área. Questões como a atribuição de *waivers* devem ser revistas no sentido já proposto, o de que a investigação de novos fármacos deve ter em conta os mecanismos de ação e os alvos terapêuticos destes, em vez de se centralizar na sua indicação terapêutica, tendo em conta que esta acaba, geralmente, por se tornar a justificação para a ausência de I&D de medicamentos para uso pediátrico.

Por outro lado, não pode descurar-se o facto de haver um enorme interesse económico por parte da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos, interesse esse que se torna ingrato quando se fala em pediatria, uma vez que as neoplasias pediátricas são doenças raras (isto é, com uma baixa incidência populacional) não constituindo fortes oportunidades de retorno financeiro para as empresas que nelas decidam investir.

O relatório de 5 anos após a entrada em vigor do Regulamento Pediátrico é considerado como um relatório intercalar que apresenta as primeiras impressões da experiência adquirida e extrai conclusões provisórias. Este deverá ser distinguido de um segundo, mais exaustivo, previsto para 2017, que incluirá uma análise do impacto económico das recompensas e incentivos, juntamente com uma análise das consequências para a saúde pública, a fim de propor quaisquer alterações que possam ser necessárias. A CE considerou que, tendo em conta o ciclo de desenvolvimento dos medicamentos, são necessários, pelo menos, 10 anos para se obter uma compreensão mais abrangente do impacto desta regulamentação.<sup>33; 45; 51</sup>

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* – Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. **The Lancet**. 364:9451 (2004) 2097–2105. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17550-8.
2. GATTA, G. *et al.* – Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. **The Lancet. Oncology**. 2045:13 (2013) 1–13. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
3. PRITCHARD-JONES, K. *et al.* – Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. **The Lancet. Oncology**. 14:3 (2013) 95–103. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70010-X.
4. PAOLUCCI, P. *et al.* – Challenges in prescribing drugs for children with cancer. **The Lancet. Oncology**. 9:2 (2008) 176–183. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70030-5.
5. European Medicines Agency – **The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation**. [Acedido a 6 janeiro 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf)
6. CECI, A. *et al.* – Changes in Research and Development of Medicinal Products since the Paediatric Regulation. RUND FELD T, C. (Ed.) **Drug Development – A Case Study Based Insight into Modern Strategies**. [Acedido a 4 julho 2016]. Disponível em <http://www.intechopen.com/books/drug-development-a-case-study-based-insight-into-modern-strategies/changes-in-research-and-development-of-medicinal-products-since-the-paediatric-regulation> \n InTech. p. 585–638.
7. UNICEF – United Nations Children's Fund – **A Convenção sobre os Direitos da Criança**. atual. 2004. [Acedido a 23 julho 2016]. Disponível em [http://www.unicef.pt/docs/pdf\\_publicacoes/convencao\\_direitos\\_crianca2004.pdf](http://www.unicef.pt/docs/pdf_publicacoes/convencao_direitos_crianca2004.pdf)
8. REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union 27.12.2006. [Acedido a 25 janeiro 2016]. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf)
9. National Cancer Institute – **What Is Cancer?** atual. 2013 [Acedido a 21 julho 2016]. Disponível em <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer>
10. World Health Organization – **Cancer**. atual. 2015. [Acedido 21 julho 2016]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
11. IARC – International Agency for Research on Cancer – **World Cancer Report 2014**. STEWART, B.; WILD, C. (Eds.). [Acedido a 25 julho 2016] Disponível em <https://shop.iarc.fr/products/wcr2014>
12. MULLIGHAN, C. *et al.* – Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic

- leukaemia. **Nature**. 446:7137 (2007) 758–764. doi: 10.1038/nature05690.
13. PAPAEMMANUIL, E. *et al.* – Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Nature genetics**. 41:9 (2009) 1006–1010. doi: 10.1038/ng.430.
14. DISKIN, S. *et al.* – Copy number variation at 1q21.1 associated with neuroblastoma. **Nature**. 459:7249 (2009) 987–991. doi: 10.1038/nature08035.
15. KAATSCH, P. – Epidemiology of childhood cancer. **Cancer Treatment Reviews**. 36:4 (2010) 277–285. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003.
16. NESBIT, M. E. *et al.* – A follow-up report of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. A report for Childrens Cancer Study Group. **J Pediatr**. 95:5 (1979) 727–730.
17. STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* – International classification of childhood cancer, third edition. **Cancer**. 103:7 (2005) 1457–1467. doi: 10.1002/cncr.20910.
18. IARC – International Agency for Research on Cancer – **International Incidence of Childhood Cancer Volume 3**, atual. 2016. [Acedido a 28 julho 2016]. Disponível em <http://iicc.iarc.fr/about/index.php>
19. FERLAY, J. *et al.* – **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]**. atual. 2013. [Acedido a 24 julho 2016]. Disponível em [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
20. RARECARE – Surveillance Of Rare Cancers In Europe. **Project supported by the Executive Agency for Health and Consumers (EAHC) of the European Commission**. [Acedido a 24 julho 2016]. Disponível em <http://www.rarecare.eu>
21. TAN, C. *et al.* – The changing management of childhood hodgkin’s disease. **Cancer**. 35:3 (1975) 808–816.
22. GHAVIMI, F. *et al.* – Multidisciplinary treatment of embryonal rhabdomyosarcoma in children. **Cancer**. 35:3 (1975) 677–686.
23. D’ANGIO, G. – Management of children with Wilms’ tumor. **Cancer**. 30:6 (1972) 1528–1533.
24. GARWICZ, S. *et al.* – Late and very late mortality in 5-year survivors of childhood cancer: Changing pattern over four decades - Experience from the Nordic countries. **Int J Cancer**. 131:7 (2012) 1659–1666. doi: 10.1002/ijc.27393.
25. HIRSCH, S. *et al.* – Targeted approaches to childhood cancer: progress in drug discovery and development. **Expert Opin Drug Discov**. 10:5 (2015) 483–95. doi: 10.1517/17460441.2015.1025745.
26. ADAMSON, P. *et al.* – Drug discovery in paediatric oncology: roadblocks to progress. **Nat Rev Clin Oncol**. 11:12 (2014) 732–9. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.149.
27. VASSAL, G. *et al.* – New drugs for children and adolescents with cancer: The need for novel

- development pathways. **The Lancet Oncology**. 14:3 (2013) 117–124. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70013-5.
28. European Commission – **EudraLex Volume I – Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use**. [Acedido a 21 julho 2016]. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol1/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol1/index_en.htm)
29. JONG, G. *et al.* – Unapproved and off-Label use of drugs in a children’s hospital. **N Engl J Med**. 345:15 (2000) 1118–1125. doi: 10.1056/NEJM200010123431515.
30. CONROY, S. *et al.* – Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. **BMJ**. 320:7227 (2000) 79–82. doi: 10.1136/bmj.320.7227.79.
31. HIRSCHFELD, S.; SAINT.RAYMOND, A. – Pediatric Clinical Pharmacology - Part II: Development of Pediatric Medicines; Pediatric Regulatory Initiatives. SEYBERTH, H.; RANE, A.; SCHWAB, M. (Eds.) **Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 205**. Berlin. ISBN 9783642201943. p. 245–268.
32. DUARTE, D.; FONSECA, H. – Melhores medicamentos em pediatria. **Acta Pediatr Port**. 39:1 (2008) 17–22.
33. European Commission – **Better medicines for children: From concept to reality**. atual. 2013. [Acedido a 25 janeiro 2016]. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_com443/paediatric\\_report-com\(2013\)443\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_en.pdf)
34. European Medicines Agency – **Roles and responsibilities of members and alternates, rapporteur and peer reviewers, experts and observers of the Paediatric Committee (PDCO)** [Acedido a 2 agosto 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004754.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004754.pdf)
35. DEMPSEY, E. M.; CONNOLLY, K. – Who are the PDCO? **Eur J Pediatr**. 173:2 (2014) 233–235. doi: 10.1007/s00431-013-2096-2.
36. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Research and development: Needs for paediatric medicines**. [Acedido a 8 agosto 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b)
37. EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **Regulatory incentives: Experience from European Medicines Agency EU Paediatric Regulation** [Acedido a 8 agosto 2016]. Disponível em [http://www.unicef.org/supply/files/6\\_Nathalie\\_Seigneuret\\_-\\_EMA\\_-\\_Regulatory\\_incentives\\_Experience\\_from\\_EMAY.pdf](http://www.unicef.org/supply/files/6_Nathalie_Seigneuret_-_EMA_-_Regulatory_incentives_Experience_from_EMAY.pdf)
38. INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial - **Patentes - CCP: o que é?** [Acedido a 17 agosto 2016]. Disponível em <http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=102>
39. European Medicines Agency – **Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation ( PUMA )**. [Acedido a 25 janeiro 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/09/WC500112071.pdf)

40. VASSAL, G. *et al.* – Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? **Clin Cancer Res.** 19:6 (2013) 1315–1325. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-2551.
41. VASSAL, G. – Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation? **Eur J Cancer.** 45:9 (2009) 1535–1546. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.008.
42. WINZENBURG, G. – More than 5 years of European Paediatric Regulation: Statistics and industrial experience. **Int J Pharm.** 469:2 (2014) 260–262. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.03.058.
43. European Medicines Agency – **Report to the European Commission: Year 2015.** [Acedido a 22 junho 2016]. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2015\\_annual\\_report.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf)
44. WIERNIKOWSKI, J. *et al.* – Regulatory and Logistical Issues Influencing Access to Antineoplastic and Supportive Care Medications for Children With Cancer in Developing Countries. **Pediatr Blood Cancer.** 14:5 (2014) 1513–1517. doi: 10.1002/pbc.
45. European Medicines Agency – **5-year Report to the European Commission**, atual. 2012. [Acedido a 26 junho 2016]. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09\\_pediatric\\_report-annex1-2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf)
46. European Medicines Agency – **Draft inventory of paediatric therapeutic needs - Paediatric oncology** [Acedido a 29 janeiro 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/10/WC500175064.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500175064.pdf)
47. European Medicines Agency – **Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products** [Acedido a 25 janeiro 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/06/WC500143970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500143970.pdf)
48. European Medicines Agency – **EMA decision on class waivers, of 23 July 2015, in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council Only** [Acedido a 24 janeiro 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/07/WC500190385.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/07/WC500190385.pdf)
49. European Medicines Agency – **Standard paediatric investigation plans.** [Acedido a 21 agosto 2016]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b).
50. VASSAL, G. *et al.* – Creating a unique, multi-stakeholder Paediatric Oncology Platform to improve drug development for children and adolescents with cancer. **Eur J Cancer** 51:2 (2015) 218–224. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.029.
51. European Commission – **Summary of the replies to the Public Consultation** [Acedido a 29 janeiro 2016]. Disponível em [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_pc\\_paediatrics/2013\\_paediatric\\_report\\_summary.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_pc_paediatrics/2013_paediatric_report_summary.pdf)