

Adriano João Neves Carvalho

Medicamentos Pediátricos Enquadramento Regulamentar

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Soares Rodrigues Tavares
Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Fonte da imagem da capa: <http://saudeinfantil.blog.br/2011/11/importancia-da-pesquisa-em-pediatria/>

Declaração de Integridade

Eu, Adriano João Neves Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009230, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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 2014

(Adriano João Neves Carvalho)

A Tutora

(Professora Doutora Maria Eugénia Pina)

O Aluno

(Adriano João Neves Carvalho)

Perante a conclusão da derradeira etapa deste percurso de 5 anos, não poderia deixar de tecer alguns agradecimentos pessoais:

Aos meus pais e irmãos, por todos os sacrifícios que fizeram para que pudesse concluir mais uma etapa importante da minha vida.

Aos meus amigos, pelo significado único que deram ao meu percurso nesta faculdade e nesta cidade. São, sem dúvida, o melhor presente que levo de Coimbra.

Ao NEF/AAC, por ter sido a minha segunda família, casa, e trabalho. Este foi, para mim, uma verdadeira escola para além da universidade e sinto-me privilegiado por ter feito parte da história desta instituição com mais de um quarto de século.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo contributo fundamental para a minha formação académica, profissional e pessoal.

À Dra. Maria Eugénia Pina, por toda a ajuda, orientação, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

À Dra. Rita Guerreiro da Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra, ao Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos e à *European Medicines Agency*, pela ajuda indispensável na elaboração da bibliografia deste documento.

Por último, mas não menos importante, a Coimbra, por ser a única cidade que deixa saudades mesmo antes da partida.

Índice

Siglas e Acrónimos.....	6
Resumo	7
Abstract	7
1 – Introdução.....	8
2 – Medicamentos Pediátricos.....	9
3 – Desafios à criação de estudos em pediatria	11
4 – Estruturas Regulamentares.....	11
4.1 – Conferência Internacional de Harmonização.....	12
4.2 – Nos Estados Unidos da América	13
4.2.1 – BPCA e PREA.....	13
4.2.2 – Legislação atual.....	14
4.3 – Na União Europeia.....	14
4.3.1 – Legislação atual.....	15
5 – Impacto da Legislação	17
6 – Conclusão e perspectivas futuras	24

Siglas e Acrónimos

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BPCA – Best Pharmaceuticals for Children Act

CCP – Certificado Complementar de Proteção

EMA – European Medicines Agency

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

FDAAA – Food and Drug Administration Amendments Act

FDAMA – Food and Drug Administration Modernization and Accountability Act

FDASIA – Food and Drug Administration Safety and Innovation Act

ICH – International Conference on Harmonisation

ICH E11 – International Conference of Harmonisation's Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P.

IOM – Institute of Medicine

NIH – National Institute of Health

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDCO – Paediatric Committee of the European Medicines Agency

PEP – Pediatric Exclusivity Provision

PeRC-FDA – Pediatric Review Committee of the Food and Drug Administration

PIP – Paediatric Investigation Plan

PREA – Pediatric Research Equity Act

PSP – Pediatric Study Plan

PUMA – Paediatric Use Marketing Authorisation

RCM – Resumo das Características do Medicamento

REMUP – Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico

UE – União Europeia

Resumo

Toda a população merece ter acesso a medicamentos que satisfaçam as suas necessidades, e as crianças não podem ser a exceção à regra. Durante muitos anos, o desenvolvimento de medicamentos era focado essencialmente em adultos, descurando a população pediátrica. Desde a década passada, foram estabelecidas estruturas regulamentares nos Estados Unidos da América (EUA) e na União Europeia (UE), com o intuito de colmatar esta falha.

O objetivo desta monografia é demonstrar quais as alterações que ocorreram no âmbito regulamentar dos EUA e da UE, incluindo Portugal, bem como as consequências da sua aplicação.

Palavras-chave: Medicamentos pediátricos; estruturas regulamentares; análise de impacto regulamentar; Estados Unidos da América; União Europeia.

Abstract

Everyone deserves access to medicines that suit their needs, and children cannot be the exception to the rule. For many years, drug development was focused essentially on adults, completely disregarding the pediatric population. Since the last decade, regulatory frameworks were created in the United States of America (USA) and the European Union (EU), with the purpose of making up for this shortcoming.

The aim of this review is to demonstrate the changes that occurred in the regulatory sphere of the USA and the EU, including Portugal, as well as the consequences of their enforcement.

Keywords: Pediatric medicines; regulatory framework; regulatory impact analysis; United States of America; European Union.

I – Introdução

As crianças merecem ter acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, que satisfaçam as suas necessidades terapêuticas. Durante muitos anos, esta necessidade não foi satisfeita.

As particularidades de um organismo em desenvolvimento fazem com que o processo de elaboração de medicamentos pediátricos seja extremamente delicado e complicado. Ao contrário dos adultos, os sistemas de absorção, metabolismo e excreção dos organismos das crianças ainda não estão completamente desenvolvidos, verificando-se diferenças a nível da farmacocinética e farmacodinâmica na população pediátrica, em comparação com aqueles.

Para que um medicamento funcione corretamente, tem de ser tomado na dose e frequência devidas. Tendo em conta que a capacidade de deglutição e a perceção de sabor também diferem em crianças, é necessário criar medicamentos cujas formas farmacêuticas sejam adequadas a estas características, de modo a garantir uma correta adesão à terapêutica. Para além disso, é especialmente importante garantir que os medicamentos destinados ao uso pediátrico atuem de forma adequada no organismo das crianças e com o mínimo de efeitos indesejáveis.

Adicionalmente, a realização de ensaios clínicos em crianças pressupõe uma estrutura altamente organizada, composta por profissionais especializados na área e tendo em consideração valores éticos.

Todos estes fatores tornaram o desenvolvimento de medicamentos pediátricos pouco rentável para a indústria, considerando o tamanho reduzido do mercado pediátrico. Esta realidade, por conseguinte, levou a uma escassez de medicamentos com indicações pediátricas e de informação disponível e de qualidade acerca da utilização de medicamentos já comercializados no seio pediátrico.

Esta falta de informação e de produtos específicos levou a que os profissionais de saúde utilizassem, em pediatria, medicamentos indicados para adultos, ou manipulações destes, baseados em extrapolações de dados de utilização em adultos. Esta prática resultou, frequentemente, numa ineficácia do medicamento nas crianças, ou ainda em reações adversas não esperadas.

Para alterar este paradigma, têm vindo a ser criadas a nível internacional, estruturas regulamentares que garantam o desenvolvimento de medicamentos seguros, eficazes e de qualidade para uso pediátrico, e também com o objetivo de aumentar a quantidade de informação disponível acerca da utilização de medicamentos em pediatria, através da realização de ensaios clínicos que incluam crianças.

Esta monografia irá demonstrar o processo que conduziu à criação dessas iniciativas, quais os regulamentos resultantes e em que moldes atuam, bem como as consequências da sua aplicação e perspetivas futuras para a terapêutica pediátrica.

2 – Medicamentos Pediátricos

Considerando as crianças como um grupo etário em fase de desenvolvimento, possui uma série de características e especificidades próprias, principalmente no que concerne à forma como os medicamentos são absorvidos, distribuídos, metabolizados e excretados e, conseqüentemente, nos efeitos que estes produzem no organismo (Turner *et al.*, 2014).

Como é sabido, formulações apropriadas são necessárias em farmacoterapia. De modo a um fármaco funcionar com eficácia e segurança, tem de chegar ao local de ação certo com a dosagem adequada. Para além disso, o modo e a frequência de administração são fatores de igual importância, para se poder assegurar uma correta adesão à terapêutica. Tornam-se ainda mais importantes se considerarmos que as crianças possuem uma perceção do sabor diferente da dos adultos e, dependendo da idade, uma capacidade variável de ingestão de formas farmacêuticas sólidas.

Posto isto, verifica-se que as formas líquidas orais são as melhores aceites e mais prescritas pelos profissionais de saúde aos subgrupos mais jovens (até aos 6 anos), seguidas pelos comprimidos e pelas cápsulas nas restantes idades (Figura 1).

Adicionalmente, têm vindo a ser desenvolvidas novas tecnologias de administração de medicamentos, que revelam ser promissoras, no que concerne a uma melhor adesão à terapêutica, como colheres descartáveis (Pfizer), ou o sistema SIP (Grünenthal), entre outras. A primeira tecnologia consiste numa colher de plástico, que contém no seu interior uma solução oral, com um sabor agradável e com a dose correta de fármaco. Antes da sua utilização, retira-se o topo da colher e insere-se na boca da criança, administrando-se o medicamento. A tecnologia SIP resume-se a uma palhinha que contém o fármaco sob a forma de grânulos cujo sabor foi mascarado, e que pode ser usada em qualquer bebida à escolha do doente (EMA, 2006; Schirm *et al.*, 2007; Cram *et al.*, 2009; Breikreutz, 2009).

Os medicamentos utilizados em adultos são exaustivamente estudados quanto à sua qualidade, segurança e eficácia, por imperativo legal. Durante muito tempo, o mesmo não acontecia para os medicamentos pediátricos. Esta falta de informação disponível levava (e ainda leva) a que muitos profissionais de saúde fossem forçados a utilizar, tanto em cuidados de saúde primários como em contexto hospitalar, medicamentos em crianças em regime de *off-label*, ou através de manipulação de medicamentos destinados a adultos. Esta prática é baseada na extrapolação da dosagem indicada para adultos (cuja utilização pode estar documentada ou não), descurando as características específicas desta população e resultando num risco aumentado de ocorrência de reações adversas ou indesejadas (Duarte e Fonseca, 2008).

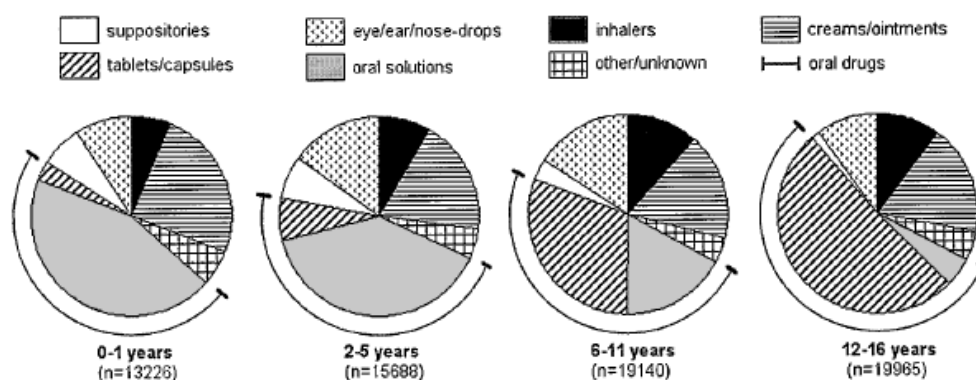


Figura 1 – Formulações de medicamentos prescritas consoante a idade (Schirm *et al.*, 2007)

3 – Desafios à criação de estudos em pediatria

Uma das razões associadas à falta de estudos pediátricos em medicamentos reside na falta de interesse, por parte da indústria, em desenvolver este tipo de medicamentos, resultante dos elevados riscos económicos e desafios adicionais inerentes ao desenvolvimento destes medicamentos, como os inúmeros perfis farmacocinéticos dependentes da idade, efeitos secundários que possam advir da utilização de excipientes ou de princípios ativos e a elaboração de formas farmacêuticas bem aceites pelas crianças (Schirm *et al.*, 2007; Duarte e Fonseca, 2008; Cram *et al.*, 2009).

Adicionalmente, a investigação pediátrica necessita de ser realizada por profissionais altamente especializados na área (que são escassos), e em condições muito mais controladas do que nos estudos em adultos, de modo a não violar princípios éticos. Estas questões são particularmente importantes, se considerarmos a impossibilidade de obter um consentimento direto por parte das crianças, pois estas não são capazes de entender completamente os riscos associados (esta responsabilidade recai sobre os pais, após aconselhamento do pediatra) e a preocupação em não submeter esta população a estudos desnecessários. (Rosa *et al.*, 2006; Duarte e Fonseca, 2008; FDA, 2010).

Por sua vez, os custos deste tipo de investigação e desenvolvimento não são compensados pelo mercado existente, que é demasiado pequeno (a população pediátrica corresponde apenas a 20% da população total da União Europeia) (Duarte e Fonseca, 2008).

4 – Estruturas Regulamentares

No sentido de contornar as questões referidas anteriormente, têm vindo a ser estabelecidas regras e incentivos à investigação pediátrica, a nível internacional, colocando as crianças no centro da discussão, especialmente no que toca ao desenvolvimento de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade (Figura 2).

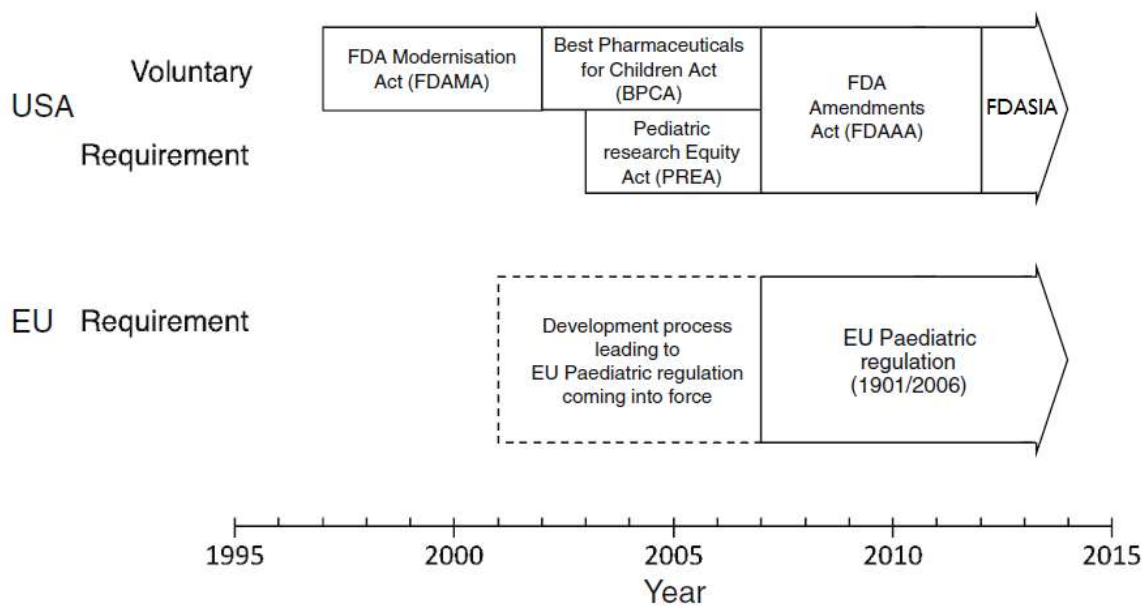


Figura 2 – Cronologia da regulamentação pediátrica nos EUA e UE (Adaptado de Hoppu *et al.*, 2012)

4.1 – Conferência Internacional de Harmonização

A primeira ação reguladora surgiu no contexto da Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH), em Julho de 2000, que tinha como intuito a harmonização dos requisitos regulamentares entre a UE, EUA e Japão, através da implementação da norma ICH E1 I. Um dos objetivos desta norma era encorajar e facilitar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos internacionalmente, bem como identificar os desafios na sua criação e na realização de ensaios clínicos seguros, eficazes e éticos. Uma vez que a ICH E1 I era apenas uma recomendação e não uma obrigação, acabou por não surtir grande efeito no panorama mundial (Turner *et al.*, 2014).

A 17 de Julho do presente ano foi iniciado o processo de elaboração de uma adenda a esta norma, de forma a adequá-la à realidade regulamentar atual, e que se espera que esteja concluída em 2016. De uma forma geral, o objetivo desta alteração é uniformizar as legislações internacionais e resolver alguns problemas que resultaram da aplicação destas (sobre os quais falarei mais à frente) (ICH, 2014).

4.2 – Nos Estados Unidos da América

A legislação pediátrica atual dos EUA é em tudo semelhante à europeia, no entanto começou a ser desenvolvida muito tempo antes, em 1991, com a implementação da *Pediatric Rule*. Esta regra tinha como função orientar a indústria responsável pelo desenvolvimento de medicamentos passíveis de serem usados em crianças e estudá-los nesta população, de modo a tornar acessível informação suficiente que permitisse uma indicação terapêutica em pediatria. Este documento pressupunha ainda que a FDA podia solicitar avaliações pediátricas nas áreas que considerasse relevantes (indicação terapêutica, dosagem, via de administração ou regime posológico) em todas as subpopulações, podendo ainda obrigar à criação de uma nova formulação adaptada à população pediátrica alvo (Duarte e Fonseca, 2008).

O regime de incentivos surgiu mais tarde, em 1997, com a entrada em vigor do *Food and Drug Administration Modernization Act and Accountability Act (FDAMA)*, sob a forma da *Pediatric Exclusivity Provision (PEP)*. Esta nova lei concedia uma proteção de patente adicional de 6 meses de exclusividade no mercado a uma indústria titular de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) que voluntariamente investigasse a aplicabilidade em pediatria de algum dos seus medicamentos, independentemente de vir a resultar uma indicação pediátrica. Esta proteção estendia-se a todos os medicamentos da indústria que tivessem na sua composição o princípio ativo estudado (Duarte e Fonseca, 2008; Field, *et al.*, 2012).

4.2.1 – BPCA e PREA

Em 2002 surgiu o *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*, em substituição do FDAMA, que estendeu os benefícios da PEP a medicamentos que perderam a patente e em que não existia interesse da indústria em realizar estudos em pediatria (Duarte e Fonseca, 2008; Field *et al.*, 2012).

Após revisão da *Pediatric Rule*, em 2003, foi criado o *Pediatric Research Equity Act (PREA)*, que a veio substituir. Até à data, as medidas reguladoras baseavam-se no desejo voluntário da indústria em realizar estudos em pediatria. O PREA passou a obrigar à submissão de um *Pediatric Study Plan (PSP)* (similar ao PIP europeu) no registo de todos os

medicamentos, quer sejam estes inovadores ou medicamentos já comercializados mas que pretendam autorização para uma nova formulação, indicação terapêutica, regime terapêutico ou via de administração. Ao contrário do plano de investigação europeu, que tem que ser submetido numa fase inicial do processo de desenvolvimento, o PSP, apenas necessita de ser apresentado numa fase posterior. No entanto, foram também implementados mecanismos de isenção de apresentação deste plano de investigação, em tudo semelhantes aos do PIP. A isenção pode ser parcial (para determinados subgrupos etários), ou total (para medicamentos indicados em doenças que não ocorram em crianças) (Duarte e Fonseca, 2008; Field *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2014).

Em 2007 procedeu-se à reavaliação, reautorização e consolidação das medidas anteriormente implementadas e foi formado o *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA). Com a sua reautorização, o BPCA passou a incluir incentivos a instituições que realizem investigação pediátrica em medicamentos sem patente e que, conseqüentemente, publiquem os seus resultados. Outra das inovações, foi a criação do *Pediatric Review Committee* da FDA (PeRC-FDA), cuja função é fornecer apoio, avaliar e dar parecer sobre PSPs e fornecer esclarecimento relativo à criação de investigações em pediatria (Field *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2014) .

4.2.2 – Legislação atual

Apesar de terem sido sujeitos a várias reautorizações ao longo dos anos, tanto o BPCA como o PREA tornaram-se permanentes com a substituição do FDAAA pelo *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (FDASIA), em Julho de 2012. (Turner *et al.*, 2014).

4.3 – Na União Europeia

Ao contrário do que se passou nos EUA, a legislação europeia entrou apenas em vigor em Janeiro de 2007, mas o seu processo de desenvolvimento começou quase uma década antes.

O primeiro passo neste sentido, foi dado em 1997, no âmbito de uma mesa redonda na EMA, organizada pela Comissão Europeia e onde participaram especialistas em pediatria ou em investigação pediátrica, de todos os estados-membros, com o objetivo de discutirem a necessidade de melhorar a informação e conhecimento acerca de medicamentos pediátricos.

Em 2001, foi criado o *Paediatric Expert Group* da EMA (antecessor do PDCO), cuja função era emitir opiniões científicas acerca de medicamentos para uso em pediatria, com o intuito de melhorar situação existente no que tocava à utilização racional de produtos farmacêuticos nesta população. A sua ação era dirigida tanto para medicamentos já autorizados e cuja informação pediátrica estava publicada mas não constava no Resumo das Características do Medicamento (RCM), como para a obtenção de informação relacionada com as reais necessidades terapêuticas em pediatria.

Como resultado de uma discussão da problemática da utilização de medicamentos em crianças pelo Comité Farmacêutico da Comissão Europeia, foi publicado o documento *Better Medicines for Children – Proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*, em 2002, que contextualiza a os desafios à criação de medicamentos pediátricos e propõe medidas regulamentares com o objetivo de alterar esta realidade (Duarte e Fonseca, 2008).

4.3.1 – Legislação atual

A 1 de Junho de 2006, foi aprovado pelo Parlamento Europeu o regulamento EC No 1901/2006 (Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico – REMUP). O objetivo desta legislação é melhorar a saúde das crianças, garantindo que os medicamentos pediátricos sejam alvo de investigação de elevada qualidade, permitindo um consequente desenvolvimento e autorização de comercialização de produtos desta natureza, bem como a melhoria e aumento da informação relacionada com a sua utilização.

Para garantir o sucesso desta iniciativa, o REMUP contém uma série de obrigações e incentivos, à produção de medicamentos para uso em crianças que abrangem todo o tipo de medicamentos, independentemente de estarem autorizados ou ainda em processo de desenvolvimento. Estas medidas podem ser divididas em 3 grupos: medidas gerais, medidas

destinadas a medicamentos inovadores e medidas destinadas a medicamentos comercializados (Parlamento Europeu e Conselho da UE, 2006; Duarte e Fonseca, 2008).

- **Medidas gerais:** (Parlamento Europeu e Conselho da UE, 2006; Duarte e Fonseca, 2008)

- Criação do PDCO da EMA, onde estão representados todos os estados-membros. É função do PDCO pronunciar-se acerca de todos os dossiês de AIM e avaliar os respetivos PIPs;
- Acesso privilegiado ao processo centralizado de atribuição de AIM. A vantagem deste processo é a submissão de um único pedido, sujeito a uma única avaliação e opinião científica e que resulta numa AIM válida em toda a UE;
- Aconselhamento científico no desenvolvimento de medicamentos pediátricos;
- Criação de uma base de dados europeia com informação disponível em relação a medicamentos para uso em pediatria.

- **Medidas destinadas a medicamentos inovadores:** (Parlamento Europeu e Conselho da UE, 2006; Duarte e Fonseca, 2008)

- Obrigação de submissão de um PIP para todos os medicamentos inovadores a partir de 2008. O PIP é um programa de investigação e desenvolvimento, que tem como objetivo a produção de dados necessários para determinar se um medicamento pode ser utilizado na população pediátrica. Foram também contempladas isenções de submissão deste plano, iguais às do PSP dos EUA;
- Incentivo de proteção dos dados de todos os estudos de segurança, qualidade e eficácia efetuados em crianças, formalizado por uma extensão do Certificado Complementar de Proteção (CCP) por um período de 6 meses.

- **Medidas destinadas a medicamentos comercializados:** (Parlamento Europeu and Conselho da UE, 2006; Duarte e Fonseca, 2008)

- Criação de um novo tipo de AIM, a Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA), associada a um período de 10 anos de proteção de dados e comercialização de medicamentos de uso exclusivo em pediatria que perderam a patente.

Este regulamento está em vigor na União Europeia e é uma peça chave no que toca à criação de medicamentos pediátricos. Em Portugal é posto em prática através do decreto-lei nº 58/2009 de 3 de Março e a sua aplicação é monitorizada pelo INFARMED, que tem também poder de decisão no processo de avaliação de PIPs, através da presença de 2 membros, no PDCO da EMA. (Ministério da Saúde, 2009; INFARMED, 2009).

5 – Impacto da Legislação

Em 2011 e 2012 foram realizados relatórios de avaliação de impacto da legislação em vigor nos EUA e UE, respetivamente.

O relatório do Institute of Medicine (IOM) dos Estados Unidos (*Safe and effective medicines for children: Pediatric studies conducted under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act*) baseia-se em dados recolhidos periodicamente pela FDA desde a entrada em vigor da legislação pediátrica (Field *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2014).

Um exercício semelhante foi realizado pela Comissão Europeia e o relatório resultante (*Better medicines for children: From concept to reality*) consistia na avaliação do impacto do REMUP nos 5 anos após a sua implementação, considerados suficientes para avaliar o processo, mas não o seu impacto real, pois uma avaliação deste tipo pressupõe aspetos económicos, bem como dados de saúde pública, que só são conhecidos 10 anos após a aplicação de uma legislação (Comissão Europeia, 2013; Turner *et al.*, 2014).

Os resultados de ambas as análises são, de uma forma geral, positivos. No entanto, existem alguns pontos fracos que não podem passar despercebidos. São destacados, então, os seguintes (Tabela 1):

Tabela I – Resumo do impacto regulamentar nos EUA e UE

EUA	UE
<p>Pontos Fortes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigação de maior qualidade e segurança; • Financiamento governamental para a investigação; • Aconselhamento científico; • Retorno económico para a indústria; • Maior e melhor coordenação; • Maior número de medicamentos pediátricos; • Maior informação relativa ao uso de medicamentos em crianças. 	<p>Pontos Fortes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigação de maior qualidade e segurança; • Financiamento governamental para a investigação; • Aconselhamento científico; • Estudos em recém-nascidos; • Maior e melhor coordenação; • Maior número de medicamentos pediátricos; • Maior informação relativa ao uso de medicamentos em crianças.
<p>Pontos Fracos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudos em recém-nascidos. 	<p>Pontos Fracos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PUMA.

• **Investigação de maior qualidade e segurança**

A FDA autorizou, entre 1998 e 2011, 500 alterações de RCMs, 453 das quais foram resultantes de estudos requisitados por esta ao abrigo do BPCA e de PSPs obrigatórios pelo PREA (Field *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2014).

Na EU, antes da aplicação do REMUP, a maior parte das indústrias farmacêuticas considerava a população adulta o seu único alvo, descurando por completo a população pediátrica. A obrigatoriedade de investigação das aplicações em pediatria para todos os medicamentos inovadores fez com que a indústria passasse a ver a investigação pediátrica como parte integrante do desenvolvimento do seu produto (Comissão Europeia, 2013).

Até ao final de 2012, a EMA tinha aceitado cerca de 600 PIPs. Deste total, 453 eram para medicamentos sem AIM na UE e os restantes para medicamentos protegidos por patente (novas indicações terapêuticas, formulações ou vias de administração) e PUMAs

(Figura 3). Estes planos abrangem uma série de áreas terapêuticas, destacando-se as áreas da endocrinologia, ginecologia, fertilidade, metabolismo, doenças infecciosas e oncologia, correspondendo, cada uma, a 10% do total de PIPs (Figura 4) (Comissão Europeia, 2013).

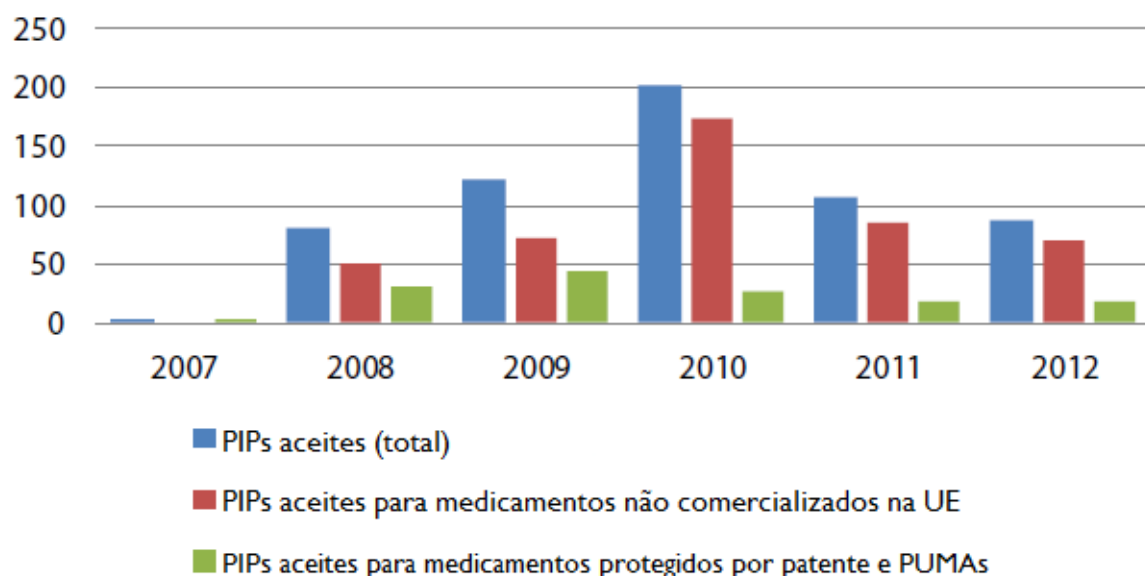


Figura 3 – Planos de Investigação Pediátrica aceites entre 2007 e 2012 (Adaptado de Comissão Europeia, 2013)

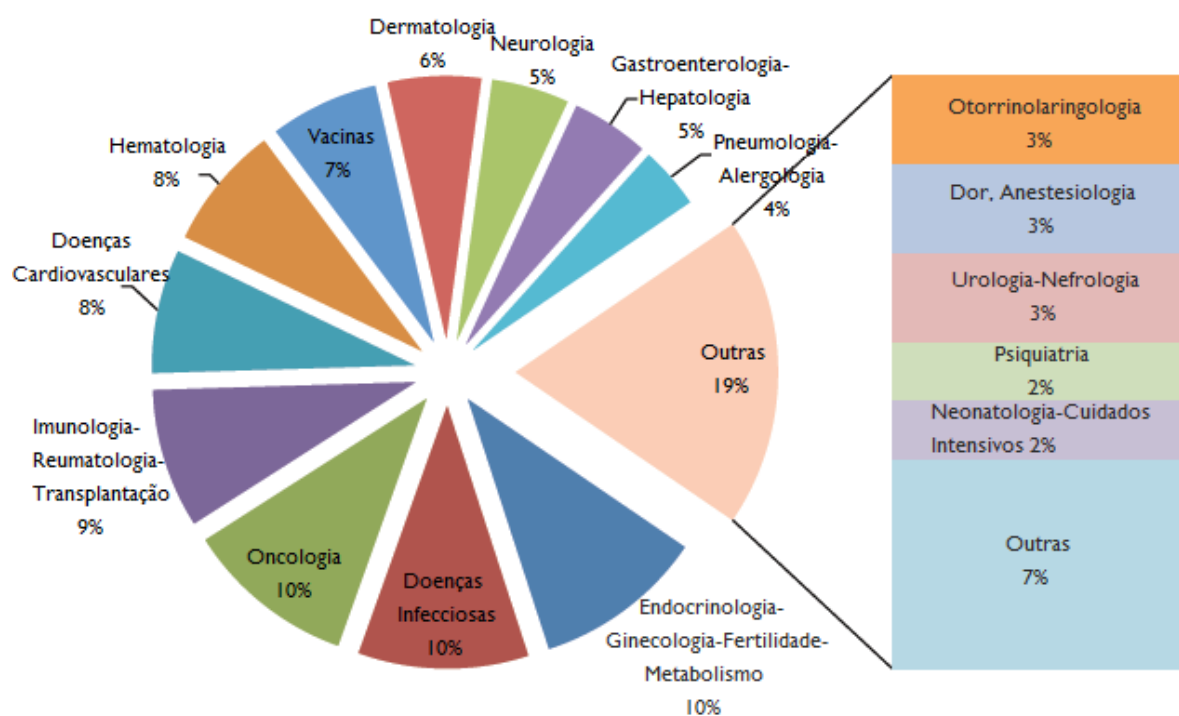


Figura 4 – Áreas terapêuticas abrangidas pelos PIPs entre 2007 e 2011 (Comissão Europeia, 2013)

- **Financiamento governamental para a investigação**

A aplicação do BPCA, nos EUA, em 2007, permitiu um financiamento de instituições privadas que realizem investigação pediátrica em medicamentos cuja patente expirou, por parte do governo americano, através da *Pediatric Trial Network* da *National Institute of Health* (NIH). Apesar do relatório do IOM não aprofundar muito este tópico, revela que o impacto parece ser favorável (Field *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2014).

A mesma medida foi tomada pela Comissão Europeia, aquando da entrada em vigor do REMUP, obrigando a UE a financiar grupos que realizem este tipo de investigação. Com esta ação em mente, o PDCO elaborou uma lista de medicamentos prioritários em pediatria.

Até à data do relatório, 16 projetos de investigação focados em cerca de 20 substâncias ativas receberam financiamento desta forma. (Comissão Europeia, 2013).

- **Aconselhamento científico**

A prática comum da FDA é a organização de uma série de reuniões com as indústrias em questão, antes da submissão do PSP, com o intuito de as guiar na elaboração deste plano (Field *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2014).

Neste aspeto, a realidade europeia é ligeiramente diferente – a EMA fornece aconselhamento científico ligado a questões pediátricas de investigação, desenvolvimento ou elaboração de protocolos, durante todo o processo de elaboração de medicamentos. Desde 2006, que o número total de pedidos de esclarecimento direcionados ao PDCO aumentou significativamente (em 2012, era quase o dobro que em 2006) (Comissão Europeia, 2013).

Em ambos os casos, estes procedimentos aparentam acelerar e dinamizar o processo de submissão de dossiês de AIM (Turner *et al.*, 2014).

- **Estudos em recém-nascidos**

Um exemplo de como a legislação pode promover pesquisas de grande importância é a inclusão de recém-nascidos nos planos de investigação de medicamentos, pois este é um

subgrupo populacional particularmente vulnerável e que possui um grande número de diferenças na resposta a fármacos, dependendo do seu grau de desenvolvimento.

Nos EUA, até 2010, apenas 6% das alterações de RCM relacionadas com pediatria autorizadas pela FDA envolviam estudos em recém-nascidos.

Na União Europeia, até 2011, foram formulados 395 pareceres, pelo PDCO, em relação a PIPs potencialmente relevantes para recém-nascidos. Deste total, 60 (15%) incluíam estudos nesta população e os restantes requisitavam uma isenção parcial para este subgrupo. Posteriormente, o PDCO sugeriu modificações a 50 PIPs que solicitaram esta isenção (13% do total de PIPs potencialmente relevantes), obrigando as respetivas indústrias a realizar estudos em recém-nascidos. Isto resultou em que 28% dos 395 planos considerados como possivelmente relevantes, incluíssem estudos nesta subpopulação.

Neste aspeto, a EMA parece dar o exemplo, mas apesar destes resultados, é importante referir a elevada taxa de isenções aceites por ambas as agências reguladoras. Este valor parece ser justificado pela preocupação em não sujeitar esta faixa etária infantil a estudos desnecessários (Turner *et al.*, 2014).

- **Maior e melhor coordenação**

Nos Estados Unidos, a relação entre investigadores e reguladores também ocorre de forma direta e indireta, através de reuniões entre os departamentos das indústrias ou centros de investigação e a FDA, ou ainda através do *Pediatric Trials Network* que é gerido e financiado pelo NIH (Field *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2014).

Na UE, a criação do PDCO permitiu a obtenção de *inputs* valiosos para a elaboração e orientação da investigação e desenvolvimento de medicamentos pediátricos na Europa. Para além disso, foi criada a *European Network for Paediatric Research* na EMA que levou a uma maior aproximação entre investigadores e centros de investigação nacionais e europeus com conhecimentos específicos na criação e desenvolvimento de estudos de qualidade em crianças (Comissão Europeia, 2013).

Adicionalmente, a EMA e a FDA desenvolveram parcerias entre si e com as agências reguladoras do Canadá e Japão. Estas parcerias são importantes, pois permitem uma troca de dados e experiências que pode ser relevante para o desenvolvimento deste tipo de

iniciativas. Estas parcerias estendem-se à *Paediatric Medicines Regulators' Network* da Organização Mundial de Saúde (OMS), onde a EMA e a FDA participam ativamente (Field et al., 2012; Comissão Europeia, 2013; Turner et al., 2014).

- **Maior número de medicamentos pediátricos**

Nos EUA, em 1999, apenas 20% dos produtos relevantes em pediatria continham, efetivamente, informação destinada a pediatria. Entre 2002 e 2009, esse valor duplicou (46%) (Field et al., 2012; Turner et al., 2014).

Na EU verificou-se um fenómeno similar. Durante os 12 anos que antecederam à aprovação da legislação europeia (1995 a 2006), 34% das indicações dos 262 medicamentos autorizados nesse período eram para a população pediátrica. Desde a implementação do regulamento, 31 dos 152 (20%) medicamentos inovadores já obtiveram autorização para uso em todos ou alguns subgrupos pediátricos. Espera-se que, nos próximos anos, esse número aumente significativamente.

Foram, do mesmo modo, autorizadas 72 novas indicações pediátricas em medicamentos já comercializados e 26 novas formas farmacêuticas com indicação pediátrica. Destas últimas, 18 são formulações adaptadas de medicamentos presentes no mercado (Comissão Europeia, 2013).

- **Maior informação relativa ao uso de medicamentos em crianças**

Apesar de não terem sido divulgados os dados concretos quanto ao número de relatórios relativos à utilização de medicamentos em pediatria submetidos nos EUA, é da opinião dos autores que tanto a implementação de incentivos à criação de estudos de medicamentos em pediatria como a criação da *Pediatric Trials Network*, foram cruciais para um aumento significativo da informação útil disponível (Field et al., 2012; Turner et al., 2014).

Devido à obrigatoriedade de submissão dos resultados de todo o tipo de estudos realizados em crianças e à criação da base de dados europeia, verificou-se que, desde 2008, foram submetidos 18 000 relatórios, abrangendo cerca de 2 200 medicamentos. Isto traduz-

se num aumento significativo da informação pediátrica disponível, no que toca à indústria farmacêutica (Comissão Europeia, 2013).

- **PUMA**

Embora esta iniciativa ter sido considerada a mais interessante e inovadora do REMUP, acabou por se revelar um fracasso – apenas uma autorização deste tipo foi concedida. Pode-se, portanto, concluir que, ou os incentivos atribuídos não são suficientes, ou o mercado pediátrico é pequeno demais e não justifica os riscos inerentes ao desenvolvimento de medicamentos com uso exclusivo neste grupo etário (Comissão Europeia, 2013).

- **Retorno Económico da Indústria**

No respeitante a este tópico, somente existem dados relativos a indústrias dos EUA.

Foi realizada uma avaliação de impacto económico em 9 princípios ativos, de diversas áreas terapêuticas, que obtiveram 6 meses de exclusividade de comercialização adicional, entre 2002 e 2004. Os resultados revelaram que o retorno económico resultante desses 6 meses variava entre -8,9 e 507,9 milhões de dólares. Estes valores correspondem, respetivamente, a -68% e 7363% de retorno sobre o investimento.

Uma das críticas feitas à estrutura regulamentar americana, é que esta pode não ser rentável para pequenas e médias empresas que trabalham com medicamentos que não sejam *blockbusters*. A pensar nestes casos, foi implementado pelo REMUP um regime de redução ou isenção de taxas, ou adiamento do seu pagamento (Li *et al.*, 2007; Turner *et al.*, 2014).

Para além destes tópicos, o relatório da Comissão Europeia refere ainda que, em áreas terapêuticas onde a investigação pediátrica é necessária, como a oncologia, os resultados da legislação poderão não corresponder às expectativas. A razão que justifica esta suposição, baseia-se no facto da maior parte dos medicamentos ser desenvolvido com o objetivo da utilização em adultos, refletindo-se na suplantação maioritária das necessidades

desta população, em detrimento das necessidades em pediatria. Adicionalmente, há patologias oncológicas que se verificam unicamente na população adulta, o que resulta no indeferimento automático, por parte do PDCO, de PIPs de princípios ativos indicados para estas doenças.

Este documento ressalva, no entanto, que devido à morosidade do processo de desenvolvimento de medicamentos, apenas uma pequena parte (33) dos 600 PIPs foi concluída e que os resultados podem vir a revelar-se promissores neste contexto (Comissão Europeia, 2013; Turner *et al.*, 2014).

6 – Conclusão e perspetivas futuras

Analisando os resultados de uma perspetiva geral, ambos os regulamentos aparentam ser um sucesso e, até agora, cumpriram a maioria dos objetivos a que se propuseram – observamos um aumento significativo do número de indicações terapêuticas, medicamentos e informação relacionada com pediatria, tanto nos Estados Unidos, como na União Europeia. Apesar disto, ambas as legislações apresentam ainda algumas diferenças entre si, especialmente no que concerne à altura de submissão de PIPs/PSPs, à investigação de medicamentos em recém-nascidos e ao tipo e extensão de alguns incentivos atribuídos. É esperado que, com criação da nova adenda à norma ICH E1 I, esta realidade se altere.

Não podemos, de igual modo, deixar de olhar para algumas medidas específicas que pareciam ser boas em teoria, mas que, na prática, se revelaram um fracasso – como é o caso da PUMA. No que a esta diz respeito, a solução pode passar por criar incentivos que se adequem às expectativas da indústria farmacêutica. É igualmente imperativo instituir mecanismos de regulação que garantam que o desenvolvimento de novos medicamentos pediátricos venha de encontro às reais necessidades da população pediátrica.

Uma avaliação do impacto apenas estará completa quando existirem dados económicos e de saúde pública e isto só será possível quando a legislação influenciar o ciclo de vida de um número significativo de medicamentos. Não obstante este facto, os estudos realizados indicam que a “evolução regulamentar” que ocorreu na última década pode, ao

mesmo tempo, beneficiar as crianças e satisfazer as necessidades da indústria e as exigências das entidades reguladoras.

7 – Bibliografia

- BREITKREUTZ, J. - **New paediatric formulations: How and when should they be developed?**. In: Workshop – Paediatric Investigation Plan (PIP), Bonn. (2009).
- COMISSÃO EUROPEIA - **Better medicines for children: From concept to reality** (2013)
- CRAM, A. *et al.* - Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 0378-5173. 365:1-2 (2009) 1–3.
- DUARTE, D.; FONSECA, H. - Melhores medicamentos em pediatria. **Acta Pediátrica Portuguesa**. 39:1 (2008) 17–22.
- FDA - **Should Your Child Be in a Clinical Trial?**. Disponível em <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm048699.htm>. (acedido a 04/09/2014).
- FIELD, M. J.; BOAT, T. F.; INSTITUTE OF MEDICINE - **Safe and effective medicines for children: Pediatric studies conducted under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act**. (2012).
- HOPPU, K. *et al.* - The status of paediatric medicines initiatives around the world - What has happened and what has not? **European journal of clinical pharmacology**. ISSN 1432-1041. 68:1 (2012) 1–10.
- ICH - **Final concept paper - E11(R1): Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population dated 17 July 2014**. (2014).
- LI, J. S. *et al.* - Economic return of clinical trials performed under the Pediatric Exclusivity Program. **JAMA: the journal of the American Medical Association**. ISSN 1538-3598. 297:5 (2007) 480–488.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-lei n.º 58/2009 de 3 de Março. **Diário da República**. 1:43 (2009) 1461–1463.
- PARLAMENTO EUROPEU; CONSELHO DA UE - 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.** (2006).

- ROSA, M.; ALBUQUERQUE, M.; OLIVEIRA, M. - Medicamentos e pediatria. **Boletim do CIM - Ordem dos Farmacêuticos.** Setembro/Outubro. (2006).

- SCHIRM, E. *et al.* - Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. **Acta Paediatrica.** ISSN 08035253. 92:12 (2007) 1486–1489.

- TURNER, M. *et al.* - Paediatric drug development: The impact of evolving regulations. **Advanced drug delivery reviews.** ISSN 1872-8294. 73 (2014) 2–13.