



Daniela Hoogveld

Medicamentos Pediátricos - Condicionantes regulamentares e éticas

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

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Daniela Hoogveld

Medicamentos Pediátricos - Condicionantes regulamentares e éticas

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

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

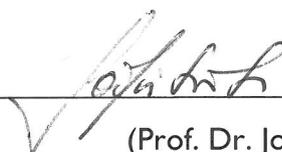
Eu, Daniela Hoogveld, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010157582, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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, 4 de Setembro de 2015.

(Daniela Hoogveld)

O Tutor



(Prof. Dr. João José Martins Simões Sousa)

A Aluna

(Daniela Hoogveld)

AGRADECIMENTOS

Ao meu prezado orientador, Professor Doutor João José Martins Simões Sousa, pelo constante auxílio e disponibilidade, bem como pela ilustre orientação dirigida.

Um agradecimento especial à Dra. Dinah Duarte pelo apoio incansável prestado. Um enormíssimo obrigado por todos os ensinamentos partilhados.

À minha família pelo apoio diário à distância, transmitindo sempre a maior força e coragem. Por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades. Sem vocês, não teria sido possível.

Ao Renato, um agradecimento especial pelo apoio e carinho diários, pelas palavras doces e pela transmissão de confiança e de força, em todos os momentos. Por tudo, a minha enorme gratidão!

Aos meus amigos, pela preocupação demonstrada e curiosidade incessante. Por terem feito de Coimbra a minha segunda casa.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo seu esforço e dedicação na transmissão de conhecimentos nas mais diversas áreas.

A todos, um sentido Muito Obrigado!

E, obrigado a Coimbra!

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS	5
2.1. O que são medicamentos pediátricos?	5
2.2. População pediátrica	5
3. CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA E ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR	6
3.1. Contextualização histórica	6
3.2. Enquadramento regulamentar	7
3.2.1. União Europeia	7
4. REGULAMENTO (CE) Nº 1901/2006 E AS SUAS CONSEQUÊNCIAS	10
4.1. Comité Pediátrico (PDCO)	10
4.2. Planos de investigação pediátrica (PIPs)	11
4.2.1. Breve análise	13
4.3. Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico (AIMUP)	14
4.4. Outras consequências	14
5. ENSAIOS CLÍNICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	15
5.1. Questões regulamentares	15
5.2. Questões éticas e outras barreiras ao seu desenvolvimento	18
6. CONCLUSÃO	22
7. BIBLIOGRAFIA	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AIMUP – Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico

CE – Comissão Europeia

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

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

EM – Estados Membros

EUA – Estados Unidos da América

EU CTR – Registo de Ensaio Clínicos na União Europeia (do inglês *European Union Clinical Trials Register*)

FDA – *U.S. Food and Drug Administration*

ICH – Conferência Internacional de Harmonização (do inglês *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)

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

PIP – Plano de Investigação Pediátrico

REMUP – Regulamento Europeu de Medicamentos de Uso Pediátrico

RESUMO

No decorrer das últimas décadas, um cenário preocupante, no que diz respeito à falta de medicamentos com uma clara indicação pediátrica, levou a que União Europeia tomasse consciência desta realidade e, assim, fossem criadas medidas para mudar este cenário. Estas medidas, de carácter regulamentar, permitiram que a indústria se sentisse mais aliciada a desenvolver medicamentos com uma investigação de elevada qualidade na população pediátrica, tendo em conta as reais necessidades terapêuticas. Mas com isto, algumas questões éticas emergem, quando entramos no campo da realização de ensaios clínicos nesta população, que em nada é igual aos adultos. Pretende-se que a população pediátrica seja digna de aceder a medicamentos com eficácia, segurança e qualidade comprovadas.

Palavras-chaves: Medicamentos para uso pediátrico, População Pediátrica, Regulamento Pediátrico, Comité Pediátrico, Plano de Investigação Pediátrica, Investigação, Ensaios Clínicos Pediátricos, Ética.

ABSTRACT

Over the past decades, a worrying scenario, regarding the lack of drugs with a clear paediatric indication led the European Union to become aware of this reality. This way measures were created to change this scenario. These measures with a regulatory nature, allowed the industry to feel more tempted to develop drugs with a high quality research in the paediatric population, regarding the actual therapeutic needs. Even so, some ethical questions emerge when we cross the field of clinical trials in this population, which is, in no way, equal to adults. The paediatric population is intended to be worthy of access to safe, effective and quality medicines.

Keywords: Medicines for paediatric use, Paediatric Population, Paediatric Regulation, Paediatric Committee, Paediatric Investigation Plan, Investigation, Paediatric Clinical Trials, Ethics.

“A child is not a small adult” (Abraham Jacobi)

I. INTRODUÇÃO

Se começar por falar em números, em 2010, as crianças representavam 40% da população mundial e 20% da população europeia. E se pensarmos que muitas delas se encontravam em países subdesenvolvidos, não tendo por vezes acesso a medicamentos com formulações farmacêuticas estáveis ou que, a outras crianças eram administradas doses sub-ótimas, este pensamento é, sem dúvida, alarmante. No entanto, este não era o único cenário preocupante: segundo a *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*¹ cerca de 50-75% dos medicamentos utilizados em pediatria nos Estados Unidos da América (EUA) não se encontravam aprovados para administração no grupo etário correspondente. À semelhança, na União Europeia (UE), mais de 50% dos medicamentos utilizados no tratamento das crianças, não tinham sido objeto de ensaios nem de autorização específica para uso pediátrico. O reconhecimento deste facto levou à criação, de regras específicas na investigação e no desenvolvimento de medicamentos pediátricos (1-6).

O reduzido mercado de medicamentos utilizados em Pediatria e as dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos em crianças, torna o desenvolvimento destes pouco apetecível para a indústria farmacêutica e simultaneamente um verdadeiro desafio. Face a esta condicionante, e numa tentativa de incentivar a indústria farmacêutica, ocorreram grandes marcos na área regulamentar que serão abordados, com mais pormenor, daqui em diante (1,6-9).

Além disso, têm sido tomadas algumas iniciativas a nível internacional – Agência Europeia de Medicamentos (EMA – do inglês *European Medicines Agency*)², FDA e outras organizações profissionais – com o objetivo de estimular o desenvolvimento de medicamentos para pediatria, aumentar a disponibilidade de formulações apropriadas e de medicamentos adequadamente avaliados e melhorar a informação disponível para os medicamentos não autorizados para uso pediátrico (5,8).

Com um novo conjunto de incentivos, obrigações e recompensas, pretende-se que a população pediátrica tenha medicamentos que foram desenvolvidos a pensar nela e que estes venham de encontro às suas reais necessidades terapêuticas, sem nunca esquecer que estes passaram por ensaios clínicos realizados num ambiente ético seguro.

¹ Órgão governamental dos EUA responsável pelo controlo dos medicamentos, alimentos, suplementos alimentares, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados do sangue humano.

² Agência responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos apresentados a nível da União Europeia.

2. MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

2.1. O que são medicamentos pediátricos?

O medicamento pediátrico é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças na população pediátrica ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (10,11).

Consultando o Regulamento nº 1901/2006 – “Regulamento Europeu de Medicamentos para uso pediátrico” (REMUP)³ encontra-se definido “medicamento autorizado para uma indicação pediátrica”, como sendo o medicamento autorizado para utilização em parte ou no conjunto da população pediátrica, constando do resumo das características do medicamento, as precisões da indicação autorizada (11).

2.2. População pediátrica

A população pediátrica é definida como o conjunto de indivíduos com idade compreendida entre o nascimento e os 18 anos. Esta definição deve ser entendida como excluindo os indivíduos que já completaram 18 anos (6,11,12).

A população pediátrica representa um grupo populacional vulnerável, com características de desenvolvimento e fisiológicas bastante diferentes dos adultos. Em termos de características gerais, a população pediátrica não é uma população homogénea, podendo ser dividida em diferentes subpopulações, com base na idade. Como existe uma grande variabilidade individual durante o seu desenvolvimento (fisiológico, cognitivo e psicossocial), existem na literatura várias classificações para este grupo etário.

Na Tabela I, é apresentado um esquema de classificação possível: um deles proposto pela *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)⁴ e aceite pela FDA, e outro pela EMA (13,14).

De modo a garantir que a população pediátrica não seja submetida a ensaios clínicos desnecessários, é importante classificá-la em diferentes subpopulações. Assim, apenas se realizarão os estudos na faixa etária a que se destina o medicamento em questão, sem nunca atrasar os estudos para outras faixas etárias da população e/ou em adultos (2).

³ Atualmente, o REMUP, já foi alterado pelo Regulamento (CE) nº 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de dezembro de 2006.

⁴ Organização que trabalha na harmonização dos requisitos regulamentares farmacêuticos entre a UE, o Japão e os EUA.

Tabela I – Classificação da população pediátrica pela FDA e pela EMA (adaptado) (15,16).

FDA		EMA ⁵	
<i>Recém-nascidos pré-termo</i>	Da concepção até ao nascimento	-	-
<i>Recém-nascidos</i>	0 a 27 dias	<i>Recém-nascidos</i>	0 a 28 dias
<i>Bebés e lactentes</i>	>28 dias até 23 meses	<i>Bebés</i>	1 mês até <12 meses
		<i>Lactentes</i>	1 ano até < 2 anos
<i>Crianças</i>	2 aos 11 anos	<i>Crianças</i>	2 anos até <12 anos
<i>Adolescentes</i>	12 aos 16-18 anos	<i>Adolescentes</i>	12 aos 18 anos

3. CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA E ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR

3.1. Contextualização histórica

Embora haja descrições de doenças da infância documentadas em textos antigos egípcios, gregos e romanos, não há quase nenhuma documentação relativa a investigação médica em crianças antes do século XVII. A descoberta da vacina da varíola, por Edward Jenner, em 1796, é provavelmente o primeiro estudo documentado em população pediátrica (9,17).

Posteriormente, no século XIX, a medicina pediátrica é reconhecida como uma especialidade e é então que as crianças dos hospitais pediátricos e dos orfanatos se tornam uma fonte de experimentação. Assim, surge a necessidade de regulamentar a pesquisa que usa como fonte de experimentação as crianças (9).

Já em pleno século XX, durante a Segunda Guerra Mundial, as crianças eram alvo de experimentações, sem fundamento científico, tendo apenas como resultado dor, miséria, incapacidade e morte. Após os médicos nazis terem sido processados, foi criado o Código de Nuremberg, que definia a legitimidade de experiências médicas com seres humanos. O Código de Nuremberg é o documento mais importante na história da ética da investigação médica e foi formulado há mais de 50 anos, em agosto de 1947, em Nuremberg, na Alemanha, por juízes americanos. Entretanto, a força legal de tal documento não foi

⁵ Embora exista esta classificação, quando é feito um pedido de plano de investigação pediátrica, a menos que seja justificada outra opção, o pedido deve reportar-se à classificação etária proposta pela ICH (12).

estabelecida e incorporada imediatamente pelas leis americanas e alemãs, e as ideias contidas no código só passaram a ser integradas muito mais tarde, tendo os estudos em crianças permanecido até aos anos 60 (9,18,19).

É então, que em 1964, a *World Medical Association*, uma empresa internacional que promove os maiores padrões de ética médica, preparou *guidelines* com o intuito de ajudar os investigadores a conduzir/realizar estudos éticos. Era, então, permitida investigação terapêutica e não-terapêutica em crianças, desde que fosse dado o consentimento dos pais ou do guardião da criança (9).

Existem outros eventos históricos, que atualmente aos olhos da nossa sociedade seriam impensáveis de se deixar acontecer. Por exemplo, em 1955, as crianças institucionalizadas na Escola Estadual Willowbrook, em Nova Iorque, foram deliberadamente infetadas com o vírus da hepatite como um meio de estudar o potencial desenvolvimento de uma vacina. Outro exemplo que se segue foi a descoberta, nos anos 30, da sulfanilamida, um antibiótico. Para que esta pudesse ser administrada a crianças, foi necessária a criação de uma formulação líquida. Uma vez que esta não é facilmente solúvel em água, foi desenvolvida uma formulação oral, na forma de elixir, contendo dietilenoglicol, que não foi testada a nível de segurança. Devido ao envenenamento pelo dietilenoglicol, que causou nefropatia vascular, morreram tragicamente 107 pessoas, estando entre as vítimas mortais, crianças. Outro evento trágico foram as anomalias congénitas, associadas à talidomida, nos anos 60, tendo sido este o principal catalisador das alterações da legislação que regula a avaliação de novos medicamentos (7,9,20-23).

O atual sistema de investigação e regulação de medicamentos, que garante elevados padrões de segurança, qualidade e eficácia, foi desenvolvido como resposta a todos estes “acidentes farmacológicos” verificados na população pediátrica ao longo de vários anos (1,7).

Foram necessários todos estes acontecimentos trágicos, para que chegássemos hoje a uma legislação, que garanta que um medicamento chegue ao mercado com todos os padrões de eficácia, segurança e qualidade.

3.2. Enquadramento regulamentar

3.2.1. União Europeia

A falta geral de informações e formulações farmacêuticas adequadas pode levar a que a administração de muitos medicamentos em crianças possa expô-las a efeitos adversos indesejados ou que, por vezes, conduza à sub-dosagem sem a eficácia esperada. Desta forma, a necessidade de mais estudos para obter informações de medicamentos utilizados na

população pediátrica é agora uma questão de consenso global. Assim, ficou claro que havia a necessidade de uma obrigação legal para as empresas farmacêuticas poderem realizar estudos que se destinassem ao desenvolvimento de medicamentos para uso na população pediátrica (24).

Para tal, foram realizadas algumas iniciativas europeias de forma a melhorar a situação insatisfatória dos medicamentos pediátricos. Para começar, em 1997, a Comissão Europeia (CE) organizou na EMA uma mesa redonda de peritos de todos os Estados Membros (EM), para discutir medicamentos pediátricos e a necessidade que existia de melhorar a informação e o conhecimento dos mesmos, a nível europeu. Uma das conclusões daquela época era de que havia uma necessidade de reforçar a legislação, em particular através da introdução de um sistema de incentivos (1,24).

Em 1998, a CE apoiou a necessidade de uma discussão internacional sobre o desempenho dos ensaios clínicos em crianças no contexto da ICH. Daqui resultou uma diretriz ICH, cujos principais objetivos eram o incentivo e a facilidade de desenvolvimento de medicamentos pediátricos a nível internacional e providenciar um esboço de questões críticas no desenvolvimento de medicamentos pediátricos e de abordagens para o estudo seguro, eficiente e ético dos medicamentos. Posteriormente, esta diretriz tornou-se a *guideline* europeia “Nota de orientação sobre a investigação clínica de medicamentos na população pediátrica” (*ICH Topic E11*), que se encontra em vigor desde julho de 2002 (24).

Em abril de 2001, a Diretiva 2001/20/CE sobre as Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos foi adotada, tendo entrado mais tarde em vigor em maio de 2004. Esta diretiva já teve em conta algumas preocupações específicas sobre a execução de ensaios clínicos em crianças e, em particular, estabeleceu os critérios para a sua proteção em ensaios clínicos (24).

Mais tarde em novembro de 2001, após a discussão da problemática dos medicamentos pediátricos pelo Comité Farmacêutico da CE, foi criado o documento de consulta “*Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*”, que foi publicado pela CE em fevereiro de 2002. Este documento, constitui assim, o primeiro passo dado na resolução insatisfatória relativa aos medicamentos pediátricos (1).

Também em 2001, foi criado o *Paediatric Expert Group*, pela EMA. Este grupo de trabalho tinha como principal objetivo emitir opiniões científicas relativas a medicamentos pediátricos, com vista a melhorar a situação existente relativa à utilização racional de medicamentos utilizados nesta população. Este grupo esteve na génese dos objetivos e competências do atual Comité Pediátrico (PDCO – do inglês *Paediatric Committee*). Alguns dos objetivos incluíram:

- Obter informação acerca dos medicamentos mais frequentemente utilizados em Pediatria, bem como as lacunas terapêuticas existentes para certas patologias, para que se pudesse desenvolver assim “boas práticas de utilização” dos medicamentos nesta população;
- Aconselhar os Comitês da EMA e a indústria farmacêutica acerca do desenvolvimento de medicamentos pediátricos, quer estes detivessem autorização de introdução no mercado (AIM) ou não;
- Definir as formas e meios para tornar acessível, aos profissionais de saúde e ao público em geral, informação acerca dos medicamentos pediátricos (4).

Mais tarde, em setembro de 2004, a CE lançou a primeira proposta de regulamento relativo a medicamentos para uso pediátrico. O Conselho de Ministros da Saúde chegou a acordo político a 9 de dezembro de 2005, tendo sido feita depois uma segunda leitura sobre a proposta de regulamento no Parlamento Europeu. A 1 de junho de 2006, celebrado como o “Dia Mundial da Criança”, o regulamento obteve o acordo final do Parlamento Europeu e a 27 de dezembro de 2006 foi publicado no Jornal Oficial da União Europeia, tendo entrado em vigor a 26 de janeiro de 2007. A nova legislação pediátrica compreende assim o Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92⁶, a Diretiva 2001/20/CE⁷, a Diretiva 2001/83/CE⁸ e o Regulamento (CE) n.º 726/2004⁹ (3,11,24).

Este regulamento, que é o que se encontra atualmente em vigor, fez com que algumas medidas complementares fossem adotadas, bem como algumas ações suplementares para que a legislação fosse assim cumprida. Este regulamento combina assim um conjunto de obrigações e de medidas de incentivo (14).

⁶ Regulamento (CEE) n.º 1768/92 do Conselho, de 18 de junho de 1992, relativo à criação de um certificado complementar de proteção para os medicamentos.

⁷ Diretiva 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.

⁸ Diretiva 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.

⁹ Regulamento (CE) n.º 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.

4. REGULAMENTO (CE) Nº 1901/2006 E AS SUAS CONSEQUÊNCIAS

Com a entrada do regulamento em vigor, algumas consequências fizeram-se sentir. Sendo um regulamento, a aplicação das suas medidas são feitas em todos os EM da UE. O REMUP será aplicado a todos os medicamentos de que a população em idade pediátrica possa necessitar, pelo que o seu âmbito de aplicação deve abranger os medicamentos em fase de desenvolvimento e ainda sem autorização e os medicamentos já autorizados (1,11,15,25).

Este regulamento constitui uma medida pública cujo principal objetivo é melhorar a saúde pública das crianças. Facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico, garantir que os medicamentos utilizados no tratamento da população pediátrica sejam objeto de uma investigação de elevada qualidade que tenha em conta princípios éticos e estejam adequadamente autorizados para uso pediátrico, e melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população pediátrica são os primordiais objetivos descritos no regulamento. Visa também, aumentar a disponibilidade de novos medicamentos autorizados para uso pediátrico e fornecer novas indicações pediátricas para os medicamentos já disponíveis na Europa (4,6,11,14).

Para que todos os objetivos mencionados anteriormente sejam alcançados foi criado um sistema de obrigações, recompensas e incentivos. As três principais iniciativas instituídas de modo a garantir que as crianças recebam medicamentos eficazes e seguros foram a criação do PDCO, a implementação de Planos de Investigação Pediátrica (PIPs) e a adoção de incentivos para a indústria (3,6,9,11).

4.1. Comité Pediátrico (PDCO)

Uma das iniciativas instituídas foi a criação do PDCO. O Comité, peça fundamental do sistema regulamentar pediátrico, é um grupo de peritos – pediatras, médicos e farmacêuticos – pertencentes às autoridades nacionais europeias, com conhecimentos especializados e competência em matéria de desenvolvimento e avaliação de todos os aspetos dos medicamentos destinados ao tratamento da população pediátrica (12,26).

O PDCO, que se encontra treze vezes por ano, é responsável pela produção de informação, quer se trate de inventariar as necessidades terapêuticas das crianças a nível da UE, de atualizar os dados existentes relativos ao uso dos medicamentos na população pediátrica e elaborar bases de dados de medicamentos pediátricos, ou de centralizar os dados clínicos pediátricos (7,26,27).

É composto por cinco membros do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP – do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*), um membro de cada EM, três membros de associações de doentes e ainda três membros que representam os profissionais de saúde e respetivos suplentes.

Todos estes membros, que são designados por um período renovável de três anos, são responsáveis pela avaliação científica e aprovação dos PIPs e ainda pela avaliação do sistema de isenções (*waivers*) e diferimentos (*deferrals*). Devem também considerar o potencial significativo dos benefícios terapêuticos para os doentes pediátricos que participam nos estudos ou para a população pediátrica em geral, incluindo a necessidade de evitar estudos desnecessários. Além disso, desenvolve uma lista anual de medicamentos sem patente para as quais é necessário informação adicional (exemplo: segurança, dados de eficácia em grupos etários pediátricos específicos e formulação apropriada à idade), presta apoio científico no desenvolvimento de documentos relacionados com o cumprimento dos objetivos da regulamentação e aconselha a EMA relativamente a medicamentos de uso pediátrico (11,28,29).

4.2. Planos de investigação pediátrica (PIPs)

De acordo com o REMUP, uma das obrigações implementadas foi a apresentação de um PIP para todos os medicamentos que viessem a ser introduzidos no mercado a partir de junho de 2008 (1,14).

Os PIPs foram criados para estimular a investigação em pediatria de forma controlada e em âmbito de ensaios clínicos, para garantir que os medicamentos para uso pediátrico tenham investigação de elevada qualidade que permita, assim a aprovação de medicamentos especificamente desenvolvidos para crianças, tendo em conta as suas reais necessidades terapêuticas (4).

O PIP é um programa de investigação e desenvolvimento que visa garantir a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar a população em idade pediátrica. Deverá incluir informação pormenorizada sobre o calendário e as medidas propostas para demonstrar a qualidade, segurança e a eficácia do medicamento para a população pediátrica. É o documento de referência em relação ao qual se determinará o cumprimento da obrigação para com as necessidades da população pediátrica (1,11).

Detalhadamente, o PIP é um plano que deve abranger, entre outros pré-requisitos, todos os subconjuntos da população pediátrica para a qual a indicação terapêutica é

abrangida, novas indicações terapêuticas e as já existentes, novas vias de administração, bem como formulações adequadas, prova de conceito para estudos *in vivo* e *in vitro* e estudos de farmacocinética e toxicidade. Por outras palavras, um PIP deve proporcionar dados que possibilitem a avaliação da qualidade, segurança e eficácia em crianças e, conseqüentemente, o perfil benefício/risco na população pediátrica (6,12,26,30).

Compete ao PDCO apreciar o conteúdo do PIP e emitir parecer a seu respeito, para que depois da sua aprovação, os dados possam ser submetidos na forma de *dossier* de AIM.

A submissão de um PIP deve ser feita o mais cedo possível, nunca depois da fase final dos ensaios de fase I, mas embora seja uma obrigação, a submissão nem sempre é necessária. E as situações em que o PIP não é necessário, são as seguintes (31):

- Se o novo medicamento pertence aos grupos “Homeopáticos e Fitoterapêuticos”, “Genéricos e Híbridos” e “Biossimilares” (11,32);
- Medicamentos contendo substâncias ativas com uso médico bem estabelecido (11,32);
- Se se provar uma das seguintes situações, no que diz respeito a determinados medicamentos ou classe de medicamentos:
 - Provável ineficácia ou ausência de segurança do medicamento ou da classe de medicamentos em questão para parte ou para toda a população pediátrica, não havendo, portanto, benefício terapêutico;
 - A doença ou a patologia ocorre apenas na população adulta;
 - O medicamento em questão não apresenta um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes (11,14,31).

No site da EMA, encontra-se a lista de todas as situações passíveis de isenções (*waivers*), sendo atualizada regularmente. Além disso, o próprio PDCO pode, por iniciativa própria, emitir parecer favorável à concessão de um *waiver*.

Um *waiver* poderá ser *partial waiver*, quando o medicamento se destina apenas para determinadas sub-populações, ou ainda poderá ser *full waiver* quando a isenção se destina a toda a população pediátrica. Neste último caso, nem será submetido o PIP nem será concedido o incentivo.

Também, existe ainda a possibilidade de existência de *product specific waiver*, isto é, uma isenção da obrigação de aquisição de dados, através de um PIP, para uma dada condição, via de administração e forma farmacêutica de um medicamento específico, quando a indicação para a qual a substância ativa é usada não ocorre em Pediatria ou quando fica provado que a sua administração não é segura nesta sub-população (1,3,11,31,32).

Mas, ainda, em simultâneo com a apresentação do PIP, pode ser apresentado um pedido de diferimento (*deferrals*) do início ou da conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes desse plano, que deve ser aprovado pelo PDCO. Tal diferimento deve fundar-se em razões científicas e técnicas ou de saúde pública e é concedido, quando for adequado realizar estudos com adultos antes de iniciar estudos com a população pediátrica, ou quando os estudos com a população pediátrica se prolongarem por mais tempo do que os estudos com os adultos. Assim, garante-se que os medicamentos apenas sejam testados na população pediátrica quando é seguro e impede-se que haja atrasos de AIMs para adultos (11,14).

Aquando da submissão de um pedido de AIM, a decisão da EMA, relativamente à concedência de um *waiver* ou *deferral* deve estar presente, bem como os resultados de todos os estudos realizados e os pormenores de toda a informação recolhida em conformidade com o PIP aprovado (11).

4.2.1. Breve análise

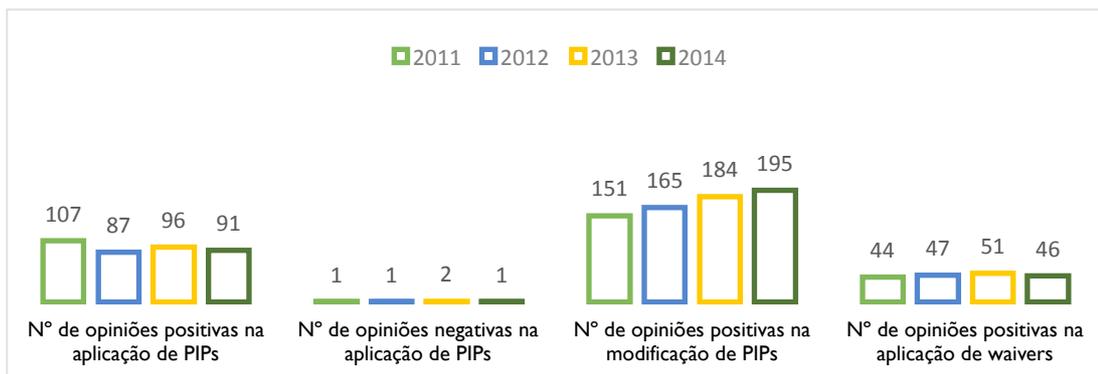


Gráfico I – N° de opiniões sobre a aplicação de PIPs e *wavers* (adaptado) (31).

Analisando o gráfico I, podemos constatar que existem mais opiniões positivas do que negativas para a aplicação de PIPs e que existem bastantes opiniões positivas para a aplicação de *wavers*. Podemos também concluir que entre 2011-2014 houve um crescimento moderado no pedido de modificação de PIPs. Estas modificações podem ocorrer devido ao aumento do conhecimento que se vai fazendo sentir ao longo do tempo e, também, se o requerente encontrar dificuldades que levem à inviabilização ou à inadequação da implementação do PIP (11,12,31).

4.3. Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico (AIMUP)

Uma das medidas mais promissoras do REMUP foi a criação de um novo tipo de AIM, a AIMUP (do inglês *The Paediatric Use Marketing Authorisation*). O principal objetivo com esta medida é estimular a investigação em produtos já existentes (1,14,25,26,32,33).

Esta nova categoria de AIM é indicada apenas para medicamentos autorizados que já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual ou de certificado complementar de proteção, e que pretendam assim obter uma indicação terapêutica na população pediátrica (14,33).

Atualmente, existem apenas dois medicamentos com AIMUP: o Buccuolam® (2011)¹⁰ e o Hemangiol® (2014)¹¹. A estes dois medicamentos foram concedidos dez anos de proteção no mercado e oito anos de proteção de dados (34).

É o CHMP que é totalmente responsável pelas AIMUPs e não o PDCO (26).

O pedido de AIMUP pode ser feito através de qualquer tipo de procedimento (centralizado, descentralizado, reconhecimento mútuo ou nacional), com a ressalva de que o titular de AIM tem o privilégio de “acesso automático” ao processo centralizado, com a isenção de algumas taxas de pagamento durante o primeiro ano. Além disso, o pedido deve ser acompanhado dos dados e da documentação necessários para determinar a qualidade, segurança e eficácia para a população pediátrica, bem como de quaisquer dados específicos necessários para fundamentar a dosagem adequada, a forma farmacêutica ou a via de administração do medicamento, em conformidade com um PIP aprovado. Deve também, incluir a decisão da EMA que aprova o PIP em causa (11,35).

Por último, o medicamento objeto de uma AIMUP pode manter a designação de outro medicamento que contenha a mesma substância ativa e relativamente ao qual o mesmo titular tenha recebido uma autorização para utilização em adultos (11,35).

4.4. Outras consequências

Outras grandes consequências fizeram-se sentir com a implementação do REMUP, nomeadamente o(a):

- Acesso privilegiado ao procedimento comunitário centralizado (no caso de ser um medicamento totalmente inovador, este acesso torna-se obrigatório) (1,7,14);

¹⁰ Solução bucal contendo midazolam. Indicação terapêutica: crises convulsivas agudas e prolongadas. População alvo: 3 meses até 18 anos (47).

¹¹ Solução oral contendo propranolol. Indicação terapêutica: hemangioma. População alvo: 5 meses ou mais (48).

- Para medicamentos inovadores foi criado um incentivo de proteção de dados, de todos os novos estudos de segurança, qualidade e eficácia de medicamentos, efetuados em crianças, formalizado por uma extensão – por um período de seis meses – do certificado complementar de proteção do medicamento¹² (1,7,14,27);
- Para medicamentos órfãos¹³ são oferecidos mais dois anos de exclusividade de mercado (1,7,14,27);
- Criação de uma base de dados de ensaios clínicos – a EudraCT – que é fonte de referência para a informação sobre todos os estudos pediátricos em curso ou já concluídos na comunidade europeia ou em países terceiros (5,14,27);
- Criação de uma rede europeia de investigadores (*The European Network for Paediatric Research at the EMA – Enpr-EMA*) e centros de ensaio para investigação e desenvolvimento; (1,7,14,27);
- Fornecimento de um financiamento europeu para estimular o desenvolvimento e a autorização de medicamentos sem patente para as crianças – *Framework Programme for Research and Technological Development* (7,14).
- Os conselhos científicos (*scientific advice*) e a assistência protocolar (*protocol assistance*) na EMA são gratuitos para as questões relacionadas com o desenvolvimento de medicamentos pediátricos (27,36).

5. ENSAIOS CLÍNICOS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

5.1. Questões regulamentares

Atualmente a nível nacional, a realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é regulada pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril – Lei da Investigação Clínica, alterada pela Lei n.º 73/2015¹⁴, de 27 de julho. A nível internacional, entrará em vigor em 2016, o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo a ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE (37).

Consultando essa mesma lei, podemos encontrar a definição de ensaio clínico como sendo qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar

¹² O Certificado Complementar de Proteção é um 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 e confere a mesma proteção que a patente embora apenas para o produto identificado na AIM (49).

¹³ Um medicamento órfão destina-se ao tratamento de doenças raras que afetam não mais do que 5 em cada 10000 pessoas na EU (50).

¹⁴ Primeira alteração à Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, no sentido de fixar as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos (51).

os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos, ou a identificar os efeitos indesejáveis, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia (38).

Os ensaios clínicos na população pediátrica exigem conhecimentos especializados, metodologia e instalações específicas, e devem ser realizados por investigadores com formação (3).

Sempre que o sujeito de investigação seja menor, terão de ser considerados os seguintes aspetos:

- A relação risco/benefício, atendendo a que em investigação, designadamente na área dos ensaios clínicos, existem sempre riscos;
- O consentimento informado¹⁵ parental e assentimento da criança em que a dissensão à participação num ensaio é vinculativa e sobrepõe-se ao consentimento informado parental;
- A investigação não pode ser igualmente bem realizada em adultos;
- Os objetivos visam conhecimentos relevantes para a saúde das crianças (29).

Um estudo clínico só pode ser realizado em menores quando, cumulativamente:

a) For obtido o consentimento informado do menor com idade igual ou superior a 16 anos e do seu representante legal ou, no caso de o menor ter idade inferior à referida, do seu representante legal, o qual deve refletir a vontade presumível do menor, podendo, em ambos os casos, o consentimento ser revogado a todo o tempo, sem prejuízo para o menor;

b) O menor tiver recebido informações sobre o estudo clínico e os respetivos riscos e benefícios, adequadas à sua capacidade de compreensão;

c) O investigador ou, se for esse o caso, o investigador principal, deve respeitar a vontade expressa do menor que seja capaz de formar uma opinião e avaliar as informações de se recusar a participar ou de se retirar do estudo clínico a qualquer momento (38).

Se o estudo clínico for um estudo clínico com intervenção, além dos três pontos anteriores, este só se pode realizar em menores, se cumulativamente:

a) Tiver uma relação direta com o quadro clínico do menor ou, pela sua natureza, apenas possa ser realizado em menores e comporte benefícios diretos para o grupo de participantes, sendo essencial para validar dados obtidos em estudos realizados em pessoas

¹⁵ Decisão expressa de participar num estudo clínico, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade de o prestar ou, na falta desta, pelo seu representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do estudo, bem como o direito de se retirar do mesmo a qualquer momento, sem quaisquer consequências (38).

capazes de dar o seu consentimento informado ou obtidos através de outros métodos de investigação;

b) Tiver sido concebido para prevenir a doença ou o mal-estar, reabilitar, para minimizar a dor, o mal-estar, o medo ou qualquer outro risco previsível relacionado com a doença e com o grau de sofrimento desta, devendo o limiar do risco e o grau de sofrimento serem especificamente fixados e objeto de permanente verificação (38).

E sempre que se queira iniciar um ensaio clínico em crianças, é importante responder, segundo a Organização Mundial de Saúde, a estas três perguntas:

1. *O ensaio pediátrico é necessário?* (isto é, se o ensaio se baseia numa questão científica de relevância pediátrica, se o ensaio poderia ser realizado em adultos e se este ensaio vai corresponder às necessidades pediátricas);
2. *O ensaio está de acordo com os princípios éticos, principalmente, com aqueles que são diretamente aplicáveis nos ensaios pediátricos?* (isto é, se o ensaio se baseia nos principais princípios éticos, se existe benefício direto para a criança...);
3. *O ensaio é cientificamente correto?* (isto é, se o ensaio é metodologicamente aceitável, se vai ser conduzido segundo as Boas Práticas Clínicas) (39).

Todos os ensaios clínicos pediátricos, que sejam realizados dentro ou fora da Área Económica Europeia, fazem parte da base de dados EudraCT. Nesta base de dados estão incluídos, tanto os ensaios que fazem parte de um PIP aprovado, como aqueles que são patrocinados por um detentor de AIM e que envolvam o uso pediátrico de um medicamento que tenha uma AIM na UE. A EudraCT, serve de base, para toda a informação que se encontra no *European Union Clinical Trials Register* (EU CTR), tais como protocolos e resultados conhecidos de ensaios clínicos feitos na população pediátrica ou adultos (40,41).

Mas, e os ensaios clínicos concretizados antes da entrada em vigor do REMUP, em 2007? Relativamente a estes ensaios clínicos mais antigos, toda a informação se encontra disponível no EU CTR e é exibida num separador à parte. Também são acessíveis através de uma interface chamada “Estudos pediátricos apresentados em conformidade com o artigo 45”, disponível no *site* da EMA (41).

Com a implementação do REMUP, o mais expectável seria o aumento do número de ensaios clínicos na UE. Mas, consultando o gráfico seguinte, pode-se constatar que não houve um aumento drástico no número de ensaios clínicos realizados na população pediátrica, comprovando apenas que a investigação clínica se tem mantido (4,15).

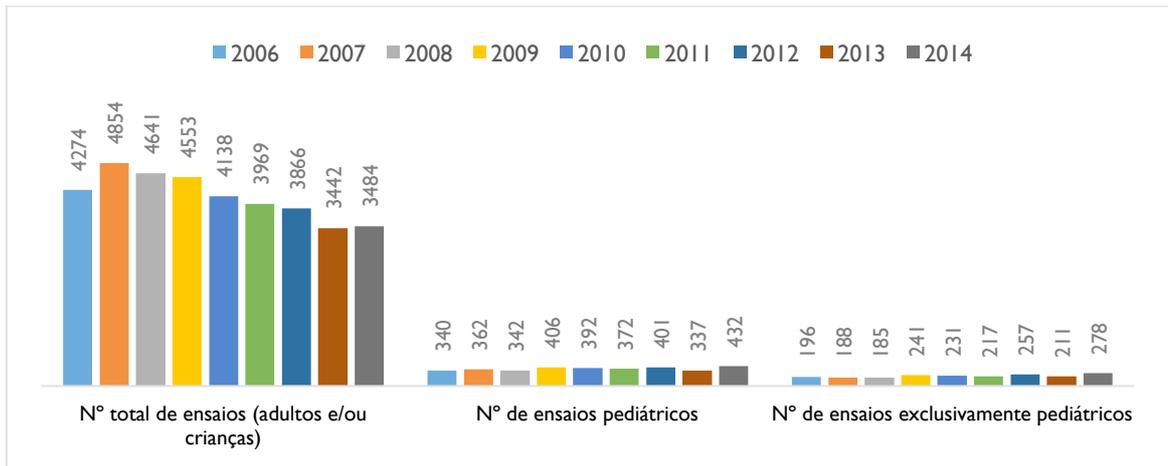


Gráfico 2 – Número de ensaios clínicos ao longo dos últimos 9 anos (*adaptado*) (34).¹⁶

5.2. Questões éticas e outras barreiras ao seu desenvolvimento

A investigação clínica em pediatria é na sua essência um assunto controverso. E existem algumas dificuldades inerentes à sua realização, como por exemplo: problemas no recrutamento, aleatorização, planeamento de ensaios em amostras reduzidas, escalão etário, utilização de placebo e problemas de índole ética. Além disso, não se pode ficar indiferente aos custos dos estudos, em comparação com o tamanho do potencial mercado, tornando-se a realização dos mesmos, financeiramente pesada para as indústrias (3,7).

Sendo assim, o desenvolvimento de medicamentos apropriados às necessidades da população infantil cria desta forma desafios éticos, científicos e regulamentares (7).

Algumas questões emergem: será ético submeter as crianças a ensaios clínicos? Ou será preferível que os medicamentos sejam testados num ambiente seguro e controlado de ensaio clínico, onde as crianças sejam efetivamente protegidas? Ou será correto e ético transpor ou adaptar para as crianças, os dados obtidos em ensaios com adultos?

A ética na investigação em seres humanos refere-se à relação entre o reconhecimento de potenciais benefícios e a necessidade de proteger os participantes dos riscos relacionados com a investigação clínica (isto é relação risco/benefício). Esta relação garante que os participantes não sejam expostos a riscos desnecessários (42).

Sendo a população pediátrica um grupo vulnerável são necessárias medidas peculiares para proteger os direitos dos participantes do estudo e protegê-los de riscos indevidos. Todos os esforços devem ser feitos para antecipar e reduzir os riscos conhecidos (16).

¹⁶ Legenda do gráfico: *Ensaio pediátrico* – ensaio que inclui pelo menos um participante com menos de 18 anos; *Ensaio exclusivamente pediátrico* – ensaio que inclui somente participantes com menos de 18 anos.

Eis alguns pontos que levantam desafios éticos:

a) *Participação no ensaio clínico*

A participação das crianças num ensaio clínico deve ocorrer com consentimento informado do próprio participante e/ou dos pais/tutores (como referido anteriormente).

Quando há diferenças de opinião entre a criança e os pais, o procedimento a seguir é dialogar com ambas as partes envolvidas, separadamente, e tentar considerar o melhor interesse da criança, independentemente da opinião parental. Se o conflito não for ultrapassado, é importante analisar criteriosa e objetivamente o benefício direto para a criança e ponderar os motivos de quem se opõe à inclusão da criança no ensaio clínico. No caso de não existir benefício direto para a criança, esta não deve ser incluída no ensaio clínico (43).

b) *Uso de placebo*

O uso de placebo nos grupos controlo de ensaios clínicos pediátricos é um tema bastante controverso. Os pais/tutores expressam um maior interesse em ensaios clínicos controlados com um tratamento *standard* (ativo) do que com um tratamento placebo (44).

Esta controvérsia gera-se, essencialmente, quando se pretende comprovar um novo fármaco com placebo, quando já existe um tratamento eficaz. Desta forma, o placebo é eticamente aceitável quando não existe nenhum tratamento *standard* com eficácia e efetividade comprovadas. Não é considerado ética a utilização de placebo, por exemplo, em crianças com asma, visto que existem tratamentos seguros e eficazes nesta doença (43).

Existem outras barreiras, além das éticas, ao desenvolvimento de ensaios clínicos, muito relacionadas com o delineamento do ensaio clínico:

c) *Número de participantes*

É recomendado que os ensaios clínicos sejam desenhados, de modo a que o mínimo possível de crianças seja exposta ao medicamento investigacional (15).

O número de participantes em estudo vai depender da doença a ser investigada, do objetivo e dos *endpoints* do estudo (45).

O protocolo do ensaio clínico deve descrever o grupo etário, o sexo, o estado nutricional, o aleitamento materno (se for o caso), as características demográficas, o peso dos participantes em estudo e eventuais patologias (39).

d) *Grupo controlo*

Um ensaio clínico deve apresentar um grupo controlo adequado, sendo constituído por participantes da mesma faixa etária do grupo experimental. Esta exigência representa um dos principais obstáculos à realização dos ensaios clínicos em pediatria. Ao grupo controlo é administrado um placebo, um tratamento *standard* ou uma dose diferente do medicamento a testar (39,45,46).

e) *Crítérios de inclusão e exclusão*

Crítérios de inclusão¹⁷ muito rigorosos, normalmente, levam a um tempo de recrutamento muito longo, tornando muitas vezes o ensaio inviável. No entanto, caso os critérios de inclusão não sejam suficientemente rigorosos, os grupos serão mais heterogéneos (com maior variabilidade), podendo comprometer a interpretação dos resultados do ensaio.

Os ensaios clínicos pediátricos podem apresentar como critérios de exclusão¹⁸ a participação em múltiplos ensaios, crianças com tempo de vida curto e, caso o medicamento seja indicado apenas para situações específicas como o cancro e a imunossupressão (39).

f) *Duração do ensaio clínico*

A duração de um ensaio clínico pediátrico depende do tratamento em estudo, do tipo de doença e dos dados de segurança e eficácia de tratamentos alternativos. Deve ser suficientemente longo para demonstrar um efeito clinicamente relevante e deve coincidir com a duração do tratamento recomendado em crianças. Caso o ensaio inclua várias fases, a duração deve ser especificada para cada fase (39).

g) *Suspensão/interrupção do ensaio clínico*

As regras para interrupção e/ou suspensão de um ensaio clínico pediátrico são importantes com o intuito de salvaguardar as crianças envolvidas no ensaio clínico.

Estas regras podem ser aplicadas apenas a um participante, a uma parte ou a todo o ensaio clínico (39).

h) *Tratamento de resgate*

Um tratamento de resgate deve ser incluído no protocolo de um ensaio clínico para evitar que a criança seja mantida numa situação de terapia ineficaz por muito tempo.

¹⁷ Os critérios de inclusão definem as características dos participantes pediátricos que podem participar no ensaio clínico, com o objetivo de ter um grupo razoavelmente homogéneo no que diz respeito às faixas etárias, ao estado nutricional e à patologia (39).

¹⁸ Os critérios de exclusão definem as características, ou os assuntos, dos participantes pediátricos que não podem participar no ensaio clínico, quer seja por não serem suscetíveis de concluir o ensaio clínico quer seja por apresentarem resultados difíceis de interpretar (39).

Por exemplo, num ensaio clínico de tratamento da dor aguda, o protocolo deve permitir um tratamento de resgate, tal como o uso adicional de analgésicos, para produzir o alívio da dor, caso o medicamento em avaliação falhe o objetivo (39).

i) Avaliação dos riscos

Durante o ensaio clínico, os riscos podem ser físicos, psicológicos e/ou sociais, podendo estes fazerem sentir-se imediatamente ou mais tarde, isto é a longo prazo. Sendo assim, deverão ser feitos todos os esforços para antecipar e reduzir os riscos conhecidos. Caso um perigo inesperado seja notado, deverão haver mecanismos para garantir que um estudo possa ser rapidamente encerrado (13,39).

6. CONCLUSÃO

Os medicamentos administrados à população pediátrica devem possuir preferencialmente uma AIM específica para esta população. Isto implica que o cumprimento dos critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como é obrigatório para os medicamentos aprovados para os adultos, seja assegurado.

A indústria farmacêutica tem sido por vezes relutante em investir em medicamentos específicos para esta população, uma vez que o seu mercado é relativamente pequeno, não compensando em termos económicos.

E com a introdução do REMUP, é notório como todas as obrigações e incentivos, permitiram até à data uma notável evolução no acesso a medicamentos que foram pensados nas reais necessidades terapêuticas das crianças, tendo permitido assim, uma investigação de elevada qualidade, não esquecendo todo o trabalho que foi desenvolvido até ao ano de 2007.

É indispensável que existam apoios à investigação no campo da farmacologia pediátrica. A investigação clínica em pediatria tem evoluído no sentido, em que seja cumprido um compromisso razoável entre a ética e a necessidade de informação farmacocinética e farmacodinâmica, conduzindo assim, à prática terapêutica racional em pediatria.

Torna-se assim evidente, que a saúde pediátrica deve ser um objetivo primordial, quer do ponto de vista do desenvolvimento clínico, quer da defesa dos direitos da criança, merecendo, portanto, cada vez mais uma atenção reforçada e minuciosa.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) DUARTE, D., FONSECA, H. – **Melhores medicamentos em Pediatria**. Acta Pediátrica Portuguesa. (2008)17-22.
- (2) Premier Research. **Developing Pediatric Studies Part I: Patient Population Considerations**. 2013. [Acedido a 13 de junho de 2015]. Disponível na internet: http://premier-research.com/wp-content/uploads/2014/12/6.14.13_Premier_WP_PediatricStudies_Ptl_FINAL.pdf
- (3) ROCCHI, F. *et al.* – **The European paediatric legislation: benefits and perspectives**. Italian journal of pediatrics. 36 (2010), 1-7.
- (4) KORPPI, M. *et al.* – **Limited impact of EU Paediatric Regulation on Finnish clinical trials highlights need for Nordic collaboration**. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 102:11 (2013) 1035-1040.
- (5) ROSA, M; *et al.* – **Medicamentos e Pediatria**. Boletim do CIM. Setembro/outubro 2006. [Acedido a 19 de abril de 2015]. Disponível na internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2201.pdf
- (6) ROCCHI, F., TOMASI, P. – **The development of medicines for children**. Pharmacological Research. 64 (2011) 169-175.
- (7) DUARTE, D. – **Medicamentos para crianças A realidade actual na União Europeia**. Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde. 3, 1 (2006), 9-18.
- (8) Infarmed I.P. – **Saiba mais sobre medicamentos pediátricos**. 12 de junho de 2009. [Acedido a 2 de janeiro de 2015]. Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSOBRE_ARQUIVO/12_Medicamentos_Pediatricos.pdf
- (9) BAVDEKAR, S. – **Pediatric Clinical trials**. Perspectives in Clinical Research. 4,1 (2013)124-128.
- (10) **Decreto-Lei nº76/2006, de 30 de Agosto – Estatuto do Medicamento**. Legislação Farmacêutica Compilada. [Acedido a 2 de maio de 2015]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf
- (11) **Regulamento (CE) N.º1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a**

- Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004.** Jornal Oficial da União Europeia. 27 de dezembro de 2006. [Acedido a 2 de janeiro de 2015]. Disponível na Internet:
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=PT>
- (12) **Directrizes sobre a natureza da informação relativa a ensaios clínicos pediátricos a introduzir na base de dados europeia sobre ensaios clínicos (EudraCT) e à informação a publicar pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em conformidade com o artigo 41.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006.** Jornal Oficial da União Europeia. 27 de dezembro de 2006. [Acedido a 19 de dezembro de 2014]. Disponível na Internet:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_pt.pdf
- (13) ICH. **Guidance for Industry E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population.** Dezembro de 2000. 1-14.
- (14) European Commission. **Better medicines for children from concept to reality.** 2013. 1-34.
- (15) European Medicines Agency. **5-year report to the European Commission.** 8 de julho de 2012.
- (16) European Medicines Agency – **ICH E11 Topic Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population.** Janeiro de 2001. [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
- (17) ROCHA, G. – **Edward Jenner (1749-1823) o “pai” da vacinação.** Saúde Infantil. 30 (2008) 87.
- (18) VOLLMANN, J., WINAU, R. – **Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code.** The BMJ. 313(7 de dezembro de 1996) 1445-1447
- (19) SHUSTER, E. – **Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code.** The New England Journal of Medicine. 337:1 (1997) 1436-1440.
- (20) **Willowbrook Hepatitis Experiments.** [Acedido a 14 de julho de 2015]. Disponível na Internet:
https://science.education.nih.gov/supplements/nih9/bioethics/guide/pdf/master_5-4.pdf
- (21) ROBINSON, W., UNRUH, B. – **The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School.** The Oxford Textbook of Clinical Research. 4:1 (2008) 80-85.

- (22) ROSE, K. – **The value of juvenile animal studies: A pediatric clinical perspective.** Birth Defects Research (Part B). 92 (2011) 252-253.
- (23) KARSH, L. – **A clinical trial primer: Historical perspective and modern implementation.** Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 30 (2012) S28-S32.
- (24) European Medicines Agency – **The European Paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation.** (11 de julho de 2007) 1-3.
- (25) OLSKI, T. *et al.* – **Three years of paediatric regulation in the European Union.** European Journal Clinical Pharmacology. 67 (2014) 245-252.
- (26) MENSONIDES-HARSEMA, M., OTTE, A. – **European regulatory framework on the use and development of pharmaceuticals and radiopharmaceuticals for pediatrics.** Hellenic journal of nuclear medicine. 14:1 (janeiro-abril 2011) 43-48.
- (27) **Inventory of Community and Member State rewards and incentives to support research into, and the development and availability of, medicinal products for paediatric use.** European Commission [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na internet:
http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/docs/inventory_on_paediatrics_07-2008_en.pdf.
- (28) DEMPSEY, E., CONNOLLY, K. – **Who are the PDCO?** European Journal of Pediatrics. 173:2 (2014) 233-235.
- (29) VALE, M. – **Ensaio clínico em crianças.** I Jornadas Comissão de Ética para a Investigação Clínica. (2010) 83-94.
- (30) HAMPSON, L. *et al.* – **Bridging the gap: A review of dose-investigations in paediatric investigation plans.** British journal of clinical pharmacology. 78:4 (2014) 898-907.
- (31) European Medicines Agency – **Regulatory and procedural guidance - General guidance, templates and forms and deadlines for submission – PIP.** [Acedido a 5 de agosto de 2015]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000293.jsp&mid=WVC0b01ac0580025b91.
- (32) European Medicines Agency – **Q&A: Presubmission guidance - Presubmission guidance: questions 57 to 66** [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na internet:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000028.jsp&mid=WVC0b01ac0580022716.

- (33) PINTO, S., BARBOSA, C. – **Medicamentos manipulados em pediatria: Estado actual e perspectivas futuras**. Arquivos de Medicina. 22:2-3 (2008) 75-84.
- (34) European Medicines Agency – **Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation Year 2014**. (28 de abril de 2015).
- (35) European Medicines Agency – **Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA)**. (setembro 2011) 1-3.
- (36) European Medicines Agency – **Research and development - Rewards and incentives for paediatric medicines** [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000607.jsp&mid=WVC0b01ac0580925b1c.
- (37) Infarmed I.P. – **Ensaio Clínicos** [Acedido a 12 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS.
- (38) **Lei n.º 21/2014, de 16 de abril Aprova a lei da investigação clínica**. Legislação Farmacêutica Compilada. [Acedida a 12 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/036-BI_Lei_21_2014.pdf
- (39) World Health Organisation – **Paediatric clinical trials guidance for assessors**. Junho de 2011. [Acedido a 12 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/childmedicines/CTguidance.pdf>
- (40) KREEFTMEIJER-VEGTER, A. *et al.* – **The influence of the European paediatric regulation on marketing authorisation of orphan drugs for children**. Orphanet Journal of Rare Diseases. 9:1 (2014) 1-16.
- (41) European Medicines Agency – **Research and development - Paediatric clinical trials** [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na Internet:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000044.jsp&mid=WC0b01ac0580925c3c.
- (42) KARLBERG, J.; SPEERS, M. – **Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee.** (2010).
- (43) VALE, M., OLIVEIRA, G. – **Consentimento Informado em Menores.** Comissão de Ética para a Investigação Clínica. (2009) I-II.
- (44) Premier Research – **Developing Pediatric Studies: Part 2: Biostatistical and PK Considerations.** 2013. [Acedido a 19 de abril de 2015]. Disponível na Internet:
http://premier-research.com/wp-content/uploads/2014/12/1_29_14_Premier_WP_PediatricStudies.pdf
- (45) European Medicines Agency – **ICH Topic E 8 Guidance on General Considerations for Clinical Trials.** Ich. (março 1998) I-14.
- (46) CARVALHO, C. G. *et al.* – **Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores.** *Jornal de Pediatria.* (2012) 465-470.
- (47) ViroPharma SPRL – **SmPC_BUCCOLAM 2.5mg, 5mg, 7.5mg and 10 mg oromucosal solution.** (março de 2014).
- (48) PIERRE FABRE DERMATOLOGIE – **SmPC_HEMANGIOL 3.75 mg/mL oral solution.** (abril de 2014).
- (49) INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial - **Patentes - CCP o que é?** [Acedido a 7 de agosto de 2015]. Disponível na internet:
<http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=102>.
- (50) European Medicines Agency – **Orphan designation - Medicines for rare diseases.** [Acedido a 12 de agosto de 2015]. Disponível na Internet:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb.
- (51) **CEIC - Legislação Nacional.** [Acedido a 13 de agosto de 2015]. Disponível na Internet:
http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/LEGISLACAO/NACIONAL .