



Catarina Azevedo Teixeira Guedes Monteiro

## Investigação Clínica em Pediatria

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

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Catarina Azevedo Teixeira Guedes Monteiro

# Investigação Clínica em Pediatria

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

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Monografia realizada sob orientação da Professor Doutor João Sousa, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2015

**Orientador da Monografia**

---

*(Professor Doutor João José Sousa)*

**A Orientada**

---

*(Catarina Azevedo Teixeira Guedes Monteiro)*

Eu, Catarina Azevedo Teixeira Guedes Monteiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012117147, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado 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 deste Relatório, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Setembro de 2015

---

*(Catarina Azevedo Teixeira Guedes Monteiro)*

## **AGRADECIMENTOS**

Finalizando assim o meu percurso académico, não posso deixar de agradecer a quem mais me ajudou a atingir esta grande etapa e por isso gostaria de deixar aqui o meu sincero reconhecimento a todos sem deixar de expressar um grande Obrigada.

Ao meu orientador, Professor Doutor José João Sousa, por todo o apoio, disponibilidade e ajuda durante esta etapa final.

Ao Hospital Universitário e Politécnico de la Fe em Valência pelo acolhimento e por me terem permitido um primeiro contacto com uma área que sempre despertou a minha curiosidade, os ensaios clínicos.

Aos meus Pais e irmão, um obrigada não é suficiente pois sem eles nada disto seria possível. Pela simples presença, mas também pelo exemplo, motivação e desafio permanente que me colocaram.

Ao João por todo o carinho, apoio, paciência e companheirismo de todos os dias.

À Faculdade ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, principalmente à Daniela e Sílvia, por toda a amizade e apoio, sempre que mais precisei.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os professores, pelo que me ensinaram e transmitiram, um bem-haja!

A Coimbra por me ter acolhido e tornado este percurso académico único.

Por tudo o que disse, mas também pelo que não é preciso dizer...

**MUITO OBRIGADA!**

Catarina Monteiro

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADME</b>	Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção
<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>BLAs</b>	<i>Biologics License Applications</i>
<b>BPC</b>	Boas Práticas Clínicas
<b>BPCA</b>	<i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
<b>BPF</b>	Boas Práticas de Fabrico
<b>B/R</b>	Benefício / Risco
<b>CE</b>	Comissão Europeia
<b>EC</b>	Ensaio Clínicos
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FDAAA</b>	<i>Food and Drug Administration Amendment Act</i>
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonization</i>
<b>I&amp;D</b>	Investigação & Desenvolvimento
<b>IF</b>	Indústria Farmacêutica
<b>INFARMED</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
<b>MHLW</b>	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i>
<b>NCCHD</b>	<i>National Community Child Health Database</i>
<b>NEQs</b>	Novas Entidades Químicas
<b>NIH</b>	National Institute of Health
<b>PDCO</b>	<i>Pediatric Committee</i>

<b>PIP</b>	Plano de Investigação Pediátrica
<b>PMDA</b>	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency</i>
<b>PREA</b>	<i>Pediatric Research Equity Act</i>
<b>PUMA</b>	<i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i>
<b>RAM</b>	Reações Adversas ao Medicamento
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE FÍGURAS

<b>FIGURA 1</b>	– Desenho esquemático das diferentes fases do desenvolvimento de um novo medicamento	<b>3</b>
<b>FIGURA 2</b>	– Esquema do sucesso associado ao <i>screening</i> NEQS	<b>3</b>
<b>FIGURA 3</b>	– Desenho esquemático das 5 Dimensões da Investigação Clínica	<b>4</b>

## RESUMO

Esta monografia visa enquadrar a Investigação Clínica em pediatria no contexto mais abrangente dos ensaios clínicos (EC), com o principal objetivo de dar a conhecer o seu enquadramento legal e regulamentar, nomeadamente com referência aos Planos de Investigação Pediátricos (PIP).

Realça-se a importância da I&D, das fases no desenvolvimento de um novo medicamento até à sua comercialização, desafios e oportunidades, com destaque para as fases dos ensaios clínicos.

Pretendem-se também dar um enfoque nas diferentes dimensões e fases de um ensaio clínico e relevar a importância da observância das Boas Práticas Clínicas (BPC).

Abordam-se ainda algumas especificidades dos ensaios clínicos em crianças, numa perspetiva científica, regulamentar e ética.

**Palavras-chave:** Ensaios Clínicos (EC), Planos de Investigação Pediátricos (PIP) Medicamentos para uso pediátrico, Pediatria, União Europeia, Regulamentação de medicamentos.

## ABSTRACT

This monograph aims to provide framework for Clinical Research in Pediatrics in the context of clinical trials (CT), with the main objective to better known their legal and regulatory framework, particularly with reference to the Pediatric Investigation Plan (PIP).

Highlights are related to the importance of Research & Development (R&D), the stages in the development of a new drug since the earlier development to the market and the challenges and opportunities, mainly in the Trial phases.

The emphasis on different dimensions and stages of a CT and the importance to be in compliance with the Good Clinical Practices (GCP) is emphasized.

Some specificities of CT in children from a scientific, regulatory and ethic's point of view have been also identified.

**Key words:** Clinical Trials (CT), Pediatric Investigation Plans (PIPs); Medicines for pediatric use, Pediatrics, European Union, Medicinal product regulation.



**AGRADECIMENTOS**

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE FIGURAS**

**RESUMO / ABSTRACT**

**ÍNDICE**

<b>I.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>ENSAIOS CLÍNICOS (EC)</b>	<b>2</b>
	a. Definição e Objetivos	2
	b. Enquadramento na I&D	3
	c. Dimensões da Investigação Clínica	4
	d. Fases de um Ensaio Clínico	5
	e. Boas Práticas Clínicas (BPC)	6
<b>III.</b>	<b>ENSAIOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS</b>	<b>7</b>
	a. Natureza e especificidade	7
	b. Importância de EC em crianças	8
	c. Desafios e Dificuldades dos EC em crianças	9
<b>IV.</b>	<b>PLANOS DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICOS (PIP)</b>	<b>10</b>
	a. Elaboração do pedido	10
	b. Estrutura dos PIP	11
	c. Deferral	12
	d. Waiver	13
	e. Reavaliação do PIP	13
	f. Modificação do PIP	14

<b>V.</b>	<b>REGULAMENTAÇÃO</b>	<b>15</b>
	a. Principais <i>Players</i> – EUA, EU e Japão	15
	<u>EUA, o pioneiro</u>	15
	<u>União Europeia</u>	16
	<u>Japão</u>	16
	b. Harmonização (ICH)	17
	c. Comité Pediátrico (PDCO)	18
	d. Autorização de comercialização (PUMA)	18
<b>VI.</b>	<b>QUESTÕES ÉTICAS E MORAIS</b>	<b>20</b>
	a. Limitações da lei	20
	b. Violações éticas e desvios às Boas Práticas Clínicas	20
	c. Recrutamento	21
	d. Benefício	21
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>22</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>23</b>

## I. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas temos assistido a grandes avanços da ciência e da medicina, com uma melhoria significativa dos indicadores de saúde e ao incremento da longevidade, resultados diretos do progresso dos cuidados de saúde, do acesso a tecnologias de saúde inovadoras acompanhados de complexos e rigorosos processos de Investigação e Desenvolvimento (I&D). A I&D caracteriza-se por um conjunto de estudos, experiências e atividades realizados de forma sistemática e com vista ao aumento dos conhecimentos científico-tecnológicos, bem como à utilização desses mesmos conhecimentos em novas aplicações terapêuticas, sempre com o objetivo de contribuir para mais e melhor para a saúde de todos.

Dentro da I&D, a abordagem específica aos ensaios clínicos (EC) é fundamental, pois é através deles que se tornou possível descobrir e/ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacocinéticos (ADME) e farmacodinâmicos, e avaliar os efeitos secundários indesejáveis, com o intuito de determinar a eficácia e segurança do medicamento.

Hoje em dia, o investimento necessário ao desenvolvimento de um novo medicamento é enorme. A Indústria Farmacêutica (IF) não pode deixar de pensar por um lado no potencial de negócio, mas também na necessidade regulamentar de apresentação de um Plano de Investigação Pediátrico (PIP) do novo medicamento. A mesma preocupação se aplica a medicamentos já aprovados com potencial de uma nova indicação, via de administração ou forma farmacêutica.

A dependência parental ou de um cuidador no EC com crianças, reveste-se de particular importância no acompanhamento destas durante todo o processo, tendo em conta a administração de diferentes doses, formas farmacêuticas e avaliação da tolerabilidade. Assim, se um medicamento está a ser utilizado em todas os grupos etários, uma gama de diferentes formas farmacêuticas deve estar disponível, proporcionando diferentes pontos de concentrações para permitir uma dosagem simples, precisa e segura. (EMA, 2006)

É necessário ter em conta a idade em que as crianças podem ser responsáveis pela administração dos seus próprios medicamentos, uma vez que se deverá ter abordagens diferentes em crianças mais velhas e adolescentes, em que o estilo de vida e o ambiente envolvente familiar e social podem comprometer o cumprimento do plano da medicação.

As regras estabelecidas na UE e EUA deixam claro as suas expectativas da responsabilidade do *sponsor* comunicar previamente às agências os seus planos de desenvolvimento pediátrico futuros ou discutir as exceções “*Waivers*” e respetivas justificações. (“*Pediatric Rules – Comparison Between the EU and USA Requirements*,” n.d.)

## II. ENSAIOS CLÍNICOS (EC)

Os novos medicamentos são desenvolvidos através de vários ensaios controlados que permitem avaliar a sua segurança e eficácia. Um novo medicamento é necessariamente testado numa fase inicial em laboratório e em estudos em animais. Após estes testes pré-clínicos, é possível avançar para a experimentação clínica, os Ensaio Clínicos (EC) por excelência. (“Pfizer - Site Público,” n.d.)



### a. Definição e Objetivos

Sendo assim o termo “Ensaio Clínico” é definido como “Qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança e eficácia”. (Europeu, 2004)

Os EC têm como principais objetivos determinar a eficácia do medicamento para o tratamento (ou profilaxia) da doença e os riscos e perfil de segurança do medicamento e estabelecer a relação de benefício-risco para os doentes. (Guideline, 1997)

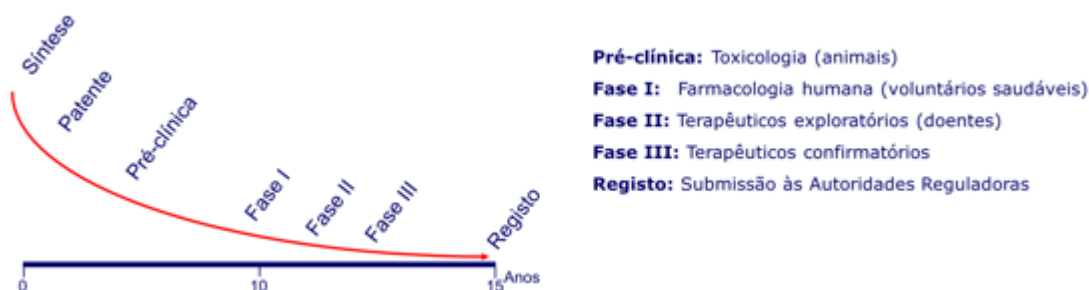
Os EC são um instrumento indispensável para a I&D de novos medicamentos e, consequentemente, para a melhoria das condições de saúde. A abordagem específica aos EC é fundamental, permitindo descobrir e/ou verificar efeitos clínicos, farmacológicos, farmacocinéticos (ADME) e farmacodinâmicos e até mesmo efeitos indesejáveis. A recolha indispensável desta informação sobre a eficácia e segurança de um novo medicamento é obtida principalmente através então da realização de EC com medicamentos de uso humano. A evidência produzida estará na base da ponderação regulamentar do benefício e do risco (B/R) de um futuro medicamento, pelo que a realização destes estudos assume um papel determinante para a posterior obtenção da sua Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Sendo realizados em seres humanos (voluntários saudáveis ou doentes), os EC assumem uma dimensão ética que impõe acima de tudo a salvaguarda da sua segurança e dos seus direitos. (Ensaio, 2012)

Os EC envolvem participantes voluntários e para garantir que são conduzidos de forma ética, há inúmeras regras e critérios que orientam o desenho desse mesmo EC, que irão ser abordados com mais detalhe mais à frente. (“Pfizer - Site Público,” n.d.)

### b. Enquadramento na I&D

Atualmente, o processo de investigação e desenvolvimento (I&D) de novos medicamentos encontra-se em crescimento, mas enfrenta dificuldades intrínsecas ao próprio processo e exigências regulamentares, o que se traduz em tempos muito prolongados. Em média, são necessários cerca de quinze anos para que um novo medicamento complete a viagem de descoberta inicial até chegar ao mercado, considerando que apenas a fase dos ensaios clínicos demoram cerca de seis a sete anos (Figura 1).

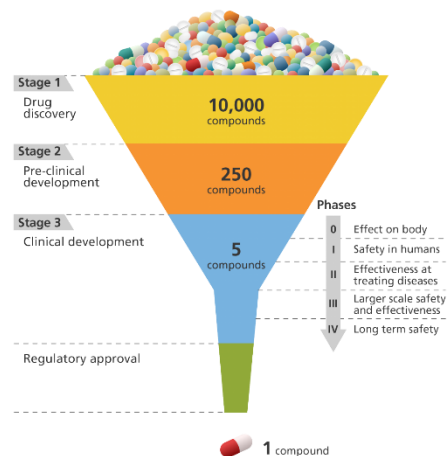


**Figura 1.** Desenho esquemático das diferentes fases do desenvolvimento de um novo medicamento.

Neste processo de desenvolvimento do novo medicamento, o custo de falhas incorpora centenas e por vezes milhares de milhões de compostos que podem ser rastreados e avaliados no início do processo de I&D (Figura 2). Em apenas alguns dos quais, em última instância irão receber aprovação. A probabilidade de sucesso clínico é estimado como sendo inferior a 12%.

Passa-se a enumerar as principais fases do processo de I&D em maior detalhe, para compreender melhor a sua complexidade e impacto nos *timelines* associados ao desenvolvimento do novo medicamento até à sua comercialização:

- *Pre-Discovery & Target Identification and Validation* – Compreensão da doença ou condição e escolha do fármaco para a molécula alvo;
- *Drug Discovery* – Descoberta do Hit ou composto Líder, que poderá vir a ser um potencial novo medicamento;



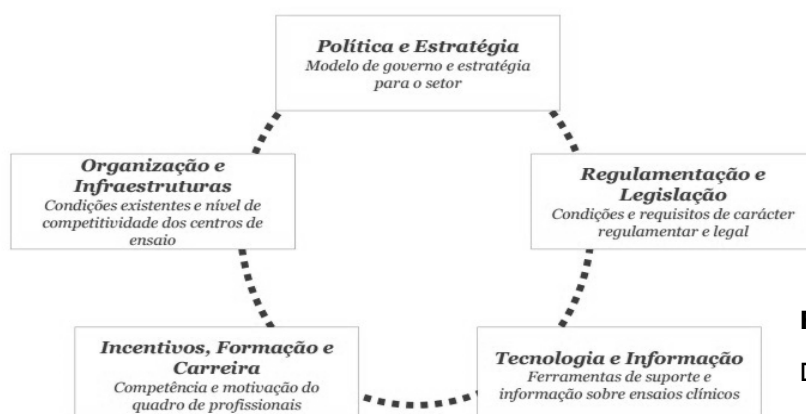
**Figura 2.** Esquema do sucesso associado ao screening NEQs.

- *Early Safety Tests & Lead Optimization* – Realização dos primeiros testes à molécula e otimização da mesma;
- *Preclinical trials & Investigational New Drug Application and Clinical Trial Planning* – Ensaios pré-clínicos em animais e Exploração de novas indicações terapêuticas e planeamento do EC;
- *Clinical Trials* – Ensaio Clínicos, desenvolvimento das diversas fases;
- *FDA/ EMA Review and Approval of Marketing Application* – Avaliação completa dos dados pelas autoridades reguladoras;
- *Manufacturing & Safety Monitoring and Research* – Produção em escala do novo fármaco de acordo com as Boas Práticas de Fabrico (BPF) e monitorização e recolha contínua de dados;
- *Research on Maximizing Therapeutic Value* – Descoberta de Efeitos benéficos após aprovação do fármaco. (Process & New, n.d.)

Os EC são uma das etapas-chave de todo o processo de I&D de um medicamento, cujos resultados obtidos irão fornecer informações importantes sobre medicação e tratamento de doenças, tanto para médicos como para os próprios doentes, esperando ser um contributo válido no avanço científico no interesse da comunidade. (“Why Are Clinical Trials Important? - NHLBI, NIH,” n.d.)

### c. Dimensões da Investigação Clínica

Em Portugal, a investigação clínica e, em particular os EC, encaram uma série de barreiras de naturezas distintas, facto esse que tem dado origem a uma perda de competitividade do país para este tipo de atividades. Para facilitar a análise das principais barreiras ao desenvolvimento dos ensaios clínicos em Portugal, apresenta-se uma pequena sistematização das principais dificuldades em 5 dimensões distintas (Figura 3). (Apifarma, 2013)



**Figura 3.** Desenho esquemático das 5 Dimensões da Investigação Clínica.

Dentro da política e estratégia do setor, deparamo-nos com obstáculos como a falta de reconhecimento da importância estratégica da I&D e a reputação negativa associada aos EC. No que diz respeito à regulamentação e legislação, assiste-se a dificuldades diversas como os prazos de aprovação dos EC em Portugal, que são pouco competitivos comparativamente com outros países emergentes, a ineficiência e indefinição nos processos de pedidos de esclarecimento e a ausência de prazos legais para aprovação do contrato financeiro, entre outras. (Apifarma, 2013)

Por outro lado, na área da tecnologia e informação, a inexistência de uma plataforma de promoção e apoio à investigação clínica e a falha na integração dos sistemas das diferentes unidades de saúde são dois dos principais obstáculos com que se deparam.

São também colocados diversos obstáculos nos Incentivos, Formação e Carreira, como o incumprimento ao nível dos incentivos financeiros e o reduzido impacto da investigação na valorização profissional do investigador. (Apifarma, 2013)

Relativamente à Organização e Infraestruturas necessárias na realização dos EC, Portugal depara-se com obstáculos como a desvalorização, por parte das administrações hospitalares, do potencial estratégico da investigação clínica e o facto das unidades de saúde serem conduzidas para um modelo exclusivamente assistencial. (Apifarma, 2013)

#### **d. Fases de um Ensaio Clínico**

É importante reconhecer as diferentes fases subjacentes à realização de um Ensaio Clínico. O conceito de “fase” corresponde a uma descrição, e não a um conjunto de requisitos, e perceber que as fases temporais não implicam uma ordem fixa de estudos uma vez que para certos fármacos em desenvolvimento a sequência típica poderá não ser a mais adequada ou até mesmo desnecessária. (EMA, 1998).

Podemos então falar em quatro fases, sendo que antes da última fase (fase IV) ocorre a submissão do *dossier* de registo, onde os resultados do EC, realizados até então, são parte crucial, ou seja o registo junto da autoridade reguladora para obter aprovação para a sua comercialização. (“Pfizer - Site Público,” n.d.):

- A Fase I do EC está relacionada com a segurança e dosagem em humanos, efetuada numa população de 10 a 100 voluntários sãos;
- A Fase II do EC, por sua vez remete a eficácia e perfil de segurança do fármaco, tendo esta já uma população superior, que pode ir dos 100 aos 600 voluntários;
- A Fase III do EC, onde é avaliada a eficácia e segurança a longo termo em voluntários (centenas a milhares);

- A Fase IV do EC, por último, esta etapa é realizada já após aprovação de comercialização do fármaco com o intuito de avaliar a sua segurança a longo termo numa população muito mais ampla. Os estudos realizados nesta fase não são foram considerados necessários para aprovação, mas muitas vezes são importantes para otimizar o uso do fármaco. (EMA, 1998)

e. **Boas Práticas Clínicas (BPC)**

É necessário cumprir regulamentações pormenorizadas durante os ensaios clínicos. Estas encontram-se estabelecidas nas diretrizes europeias comumente designadas no seu conjunto como Boas Práticas Clínicas (BPC).



A monitorização e a condução de auditorias é fundamental para assegurar que o ensaio clínico cumpre com as BPC. O cumprimento das BPC permite salvaguardar os princípios e direitos dos pacientes mas também assegurar a veracidade e credibilidade dos resultados dos ensaios clínicos no que respeita à sua segurança e eficácia.

O desenvolvimento clínico de um novo medicamento é um investimento que visa a sua comercialização à escala global. Na maioria dos casos, os mesmos EC são usados para suportar aplicações de autorização de comercialização do novo medicamento através da “*Marketing Authorization Applications (MAAs)*” na Agência Europeia do Medicamento (EMA), através da “*New Drug Applications (NDAs)*” e/ou “*Biologics License Applications (BLAs)*” nos EUA, através da Agência *Food and Drug Administration (FDA)*. (Licence, 2009)

As autoridades reguladoras dos EUA e da União Europeia (UE) devem assegurar que os ensaios clínicos, sejam eles nacionais ou internacionais, sejam conduzidos de acordo com as BPC, ou seja de forma ética, em concordância com o protocolo / plano de investigação e *guidelines* aplicáveis.

A crescente globalização da investigação clínica, juntamente com recursos de inspeção limitada, significa que apenas uma amostra dos *sites* e estudos clínicos podem ser inspecionados. As entidades reguladoras trabalhando de forma colaborativa e sinérgica na realização de inspeções de BPC e implementarem trocas de informações, como consequência os recursos de inspeção de BPC serão aplicados de forma mais eficiente. (Licence, 2009)



### III. ENSAIOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS

As crianças são uma população única, com distintas fases de desenvolvimento e fisiologia dos adultos. Os EC em crianças são essenciais para o desenvolvimento de terapias empiricamente verificadas, para determinarem o melhor tratamento médico disponível mas de acordo com a especificidade do grupo etário. (“WHO | Clinical Trials in Children,” n.d.)



#### a. Natureza e especificidade

Já se passaram oito anos desde a introdução do Regulamento Europeu Pediátrico em 2007, uma das várias iniciativas globais com foco na saúde das crianças. O regulamento Europeu Pediátrico tem como objetivo declarado, proteger as crianças e melhorar a sua saúde através da realização de pesquisa clínica formal a fim de aumentar o acesso a medicamentos inovadores e adquirir dados para orientar o médico no uso de medicamentos na população pediátrica. (Smit-marshall, 2010)

O uso de medicamentos não licenciados e *off-label* em crianças é generalizado e tem sido uma crescente preocupação ao longo dos últimos anos.

Na UE estima-se que mais de 50% dos medicamentos usados em crianças nunca foram testados através de estudos/ensaios clínicos nesta população, ou seja apenas foram efetuados EC em adultos, e por vezes nem para a mesma indicação terapêutica (ou a mesma doença).

A realização de EC em crianças é fundamental para o progresso da saúde e o bem-estar infantil. A adaptação, ou mesmo transposição, dos resultados obtidos em EC com populações adultas para a população pediátrica não é considerada científica nem eticamente correta, por diversas razões, tais como:

- O facto de as crianças não poderem ser consideradas “pequenos adultos”;
- A elevada diversidade da população pediátrica, o fato de ser muito heterogénea;
- A patologia infantil difere da dos adultos (existindo algumas doenças muito raras nas crianças, designadas por doenças órfãs);
- A farmacocinética de muitos medicamentos varia com a idade da criança.

Sendo assim, as terapêuticas dirigidas à população pediátrica devem satisfazer as necessidades reais desta população, tornando por isso a investigação clínica em crianças fundamental. (Antonio Faria Vaz, 2010)

Com o intuito de não submeter desnecessariamente crianças a ensaios, os EC devem ser apenas realizados nas faixas etárias em que o medicamento será utilizado ou indicado, excluindo todos os outros grupos da população pediátrica. Todas as outras faixas etárias devem ser excluídas (conforme acordado previamente com as entidades reguladoras) para garantir que as crianças não são submetidas a ensaios desnecessariamente. (Research, n.d.)

### **b. Importância de EC em crianças**

A falta geral de informação e de formulações farmacêuticas apropriadas para a administração de medicamentos a crianças, pode expô-las a efeitos colaterais indesejados ou até mesmo a subdosagens, não atingindo a eficácia desejada. A necessidade de mais estudos para obter informações pediátricas para medicamentos utilizados em crianças é hoje em dia uma questão de consenso e aprovação a nível global.

Surgiu assim a necessidade de uma obrigação legal, para as Industrias Farmacêuticas realizarem estudos destinados a suportar a aplicação dos novos medicamentos na população pediátrica, sempre que aplicável.(EMA, 2007)

Devido à sobreposição e variabilidade individual em desenvolvimento de cada um (físico, cognitivo e psicossocial) a categorização da idade não é determinada.

Encontra-se disponível um esquema de classificação possível, que tem sido proposto pela ICH (*International Conference on Harmonisation*) e que por sua vez foi aceite pela FDA. (Research, n.d.)

A decisão sobre quais as faixas etárias apropriadas para inclusão num estudo pediátrico particular, são efetuadas de acordo com dois tipos de decisão:

**Tipo 1:** Para a qual existem dados de segurança suficientes para permitir a utilização do fármaco em estudo, em doses terapêuticas;

**Tipo 2:** Na qual é importante definir a faixa etária em que as crianças sofrem da doença e, por conseguinte, avaliar qual a altura em que a exposição ao fármaco em estudo seja mais favorável.

É importante entender a causa da doença em questão e ser capaz de articular o porquê do produto experimental ter um potencial benefício para os pacientes em determinadas faixas etárias selecionadas. Em alternativa é necessário saber articular e avaliar o porquê e o quando da possibilidade do fármaco não ser benéfico em determinada faixa etária e dessa forma ser possível ao *sponsor* fazer um pedido *waiver* à entidade reguladora. (Research, n.d.)

Mudanças na forma como encaramos os EC em crianças incluem um reconhecimento crescente da importância de ouvir as suas opiniões, desejos e autonomia. Isto pode ser observado nas atitudes em relação às crianças envolvidas na investigação, em que cada vez

mais, a pesquisa é conduzida com as crianças, que estão envolvidas como participantes ativos. (Guide & Guide, 2004).

### **c. Desafios e dificuldades dos EC em crianças**

Durante o desenvolvimento clínico, o tempo dos estudos pediátricos não dependerão apenas do medicamento, mas também do tipo de doença a ser tratada, da avaliação da segurança e da eficácia dos tratamentos alternativos. Dado que o desenvolvimento de formulações pediátricas pode ser difícil e demorado, é importante considerar o desenvolvimento dessas formulações no início do desenvolvimento do medicamento.

Um dos maiores desafios com que os ensaios clínicos em crianças se deparam é a busca de uma terapêutica segura e eficaz, com a formulação e dose mais adequada possível, para cada faixa etária desta população.

Há diversas razões para a realização de EC em crianças, uma das quais é a constante busca de respostas aos desafios que surgem ao longo de todo o processo, no entanto há também uma série de dificuldades que vão surgindo.

Os elevados custos que a I&D acarreta durante todo o processo, apenas é revertido num ganho limitado, o que por si só representa um grande desincentivo para a Indústria Farmacêutica (IF).

Se tivermos também em conta que a população pediátrica representa apenas cerca de 20% da população europeia, acrescentarmos o facto de que o mercado dos medicamentos utilizados nesta população é bastante reduzido e as somarmos às dificuldades inerentes à realização de EC em crianças, todo o processo de I&D de um novo medicamentos em pediatria torna-se pouco interessante para a IF. (Duarte & Fonseca, 2008)

O desenvolvimento de EC, que envolvem crianças, tem sido limitado devido a uma série de fatores. Esses obstáculos devem-se principalmente à grande dificuldade em chegar a um consenso sobre a inclusão de crianças em pesquisa; aos desafios metodológicos; ao detrimento do desenvolvimento de novos tratamentos e à falta de imposição de regulamentação legal para versões pediátricas de fármacos. Além disso, a dificuldade no recrutamento, o número reduzido de crianças com doenças específicas, o medo ou inconveniência de os pais não deixarem o filho participar e os exigentes critérios de inclusão e exclusão traduzem-se em diversos problemas práticos característicos dos EC realizados em crianças. Este problema é ainda ampliado pela heterogeneidade da população pediátrica, por isso é de caráter obrigatório o requisito de estratificação de acordo com a faixa etária. (Guide & Guide, 2004)

#### IV. PLANOS DE INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICOS (PIP)

Um Plano de Investigação Pediátrica (PIP) define-se como “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 pediátrica”.(EMA, 2009)



##### a. Elaboração do pedido

Quando a intenção do *sponsor* é o de obter uma autorização de comercialização, deve elaborar e apresentar à EMA um pedido de aprovação para um PIP. (Field & Berman, 2004)

O PIP deve especificar o *timeline* e as medidas propostas para avaliar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento em todos os subgrupos pediátricos da população que podem estar em causa. Além disso, deve descrever quaisquer medidas de adaptação da formulação do medicamento de modo a tornar a sua utilização mais aceitável, mais fácil, mais segura ou mais eficaz para os diversos subgrupos da população pediátrica. (Field & Berman, 2004)

A aplicação PIP deve ser baseada em todas as informações disponíveis relevantes para a avaliação, favoráveis ou desfavoráveis ao produto e ao seu desenvolvimento. Isso inclui detalhes, de qualquer teste farmacológico, incompletos ou descontinuados dos ensaios clínicos ou outros estudos relativos ao medicamento e/ou ensaios completos relativos a indicações não abrangidas pelo pedido. (From & Union, 2013)

A quantidade de informações disponíveis relevantes para aplicações irão diferir substancialmente, dependendo se um medicamento está em desenvolvimento clínico inicial ou já autorizado, e se está a ser investigado para novas utilizações ou ampliação destas.

Por conseguinte, o grau de pormenor no pedido pode diferir significativamente de acordo com o estágio de desenvolvimento específico do produto, quando o pedido é apresentado. (From & Union, 2013)

Ao fazer apresentação do PIP à EMA, os requerentes devem sustentar o pedido com diversa documentação. Encontram-se disponíveis no *website* da EMA os modelos e formulários exigidos pela entidade reguladora para os *sponsors* que pretendam realizar um PIP, *waiver* ou *deferral* e os prazos para a apresentação das candidaturas ao PDCO.

É necessário notificar a EMA da intenção de apresentar um PIP ou um *waiver* ou *deferral* (pedido de isenção ou diferimento), utilizando o ficheiro apropriado. A carta de intenção é esperada, pelo menos, com dois meses de antecedência ao início previsto do procedimento.

Depois de enviar o pedido, se já não estiver atribuído a um procedimento diferente na EMA, irá receber um *Unique Product Identifier* (UPI) para o PIP em questão, posteriormente é exigido que apenas seja usado o UPI em cada qualquer procedimento futuro com a EMA (não limitado aos pediátricos). (“EMA - Paediatric investigation plans - Paediatric investigation plans: questions and answers,” n.d.)

### **b. Estrutura do PIP**

Todos os pedidos de autorização de comercialização de novos medicamentos têm de incluir os resultados dos estudos, conforme descrito num PIP aprovado, a menos que o medicamento seja isento por pedido *Waiver* ou diferido por pedido *Deferral*. Esta exigência também se aplica quando um titular de autorização no mercado quer adicionar uma nova indicação terapêutica, forma farmacêutica ou modo de administração de um medicamento já autorizado, neste caso é submetido um pedido de modificação do PIP. (“EMA - Research and development - Paediatric investigation plans,” n.d.)

Os PIP consistem na:

- Descrição das medidas a serem realizadas com o medicamento em crianças;
- Descrição das medidas de adaptação da formulação do medicamento para tornar o seu uso mais aceitável em crianças (uso de uma formulação líquida, em vez de comprimidos);
- Obrigatoriedade de cobrir todas as faixas etárias de crianças, desde o nascimento até a adolescência;
- Necessidade de definir o *timing* em crianças, comparativamente aos adultos.

Todos os medicamentos que foram introduzidos no mercado a partir de junho de 2008, passaram a ter a obrigatoriedade de apresentar um PIP.

Este requisito fundamental foi incluído com o intuito de garantir que a preparação de medicamentos pediátricos fosse realizada tendo por base as necessidades terapêuticas das crianças.

O PIP constitui o documento de referência em relação ao qual se determinará o cumprimento da obrigação para com as necessidades da população pediátrica. (Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the council, 2001)

Os elementos e documentos anexados ao pedido de acordo ou de modificação de um PIP ou o pedido de *waiver* (isenção) ou *deferral* (diferimento) devem ser apresentadas de acordo com o artigo 10 do regulamento EC No 1901/2006.

A aplicação deve ser composta pelas seguintes seções:

- Parte A deve incluir a "informação administrativa e do produto".
- Parte B deve fornecer uma visão geral sobre o desenvolvimento da medicina e informação sobre as doenças e/ou condições.
- Parte C contém o pedido *waiver* do produto, também referindo-se ao âmbito de aplicação da isenção referente aos subgrupos da população pediátrica e indicações terapêuticas em questão.
- Parte D dá informações detalhadas sobre o PIP relativamente à sua estratégia, qualidade, aspetos não-clínicos e clínicos.
- Parte E inclui a aplicação do *deferral* do início ou acabamento de partes ou a totalidade das medidas apresentadas no PIP.
- Parte F abrange uma lista de anexos, que quando disponíveis, que devem ser incluídos no pedido. De alguns desses documentos devem constar as referências da literatura publicada, informação sobre o investigador ou protocolos completos dos estudos propostos, a última versão do resumo aprovado das características do produto e do plano de gestão de risco comunitário no caso de o medicamento já tenha sido autorizado. (European Commission, 2013)

### c. Deferral

Na maioria das circunstâncias, os EC em adultos são realizados antes do da criança poder ser iniciado. Em alguns casos, a realização dos estudos na população pediátrica é mais demorado do que na população adulta. Em ambos os casos, um diferimento devem ser concedidas. (Parliament, Council, The, & Union, 2006)

Este procedimento garante que as crianças não estão expostas a pesquisa e riscos desnecessários e só é realizado quando as circunstâncias são seguras seguindo as BPC. No entanto, os dados sobre os estudos *deferral* em crianças e sua programação têm de ser incluídos no PIP (Parte E). O pedido *deferral* pode ser feito para o início ou a conclusão de alguma (s) ou até mesmo de todas as medidas indicadas no PIP. A justificação do *deferral* deve ser "por razões científicas e técnicas ou por motivos relacionados com a saúde pública". (Parliament et al., 2006)

O *deferral* ao ser concedido deve incluir os prazos e medidas para o início ou da conclusão dos estudos pediátricos e nunca deverá ser concedido por razões económicas. (Parliament et al., 2006)

Anualmente, o titular da AIM, é ainda obrigado a apresentar um relatório à EMA. Esse relatório deve ser apresentado assim que a AIM é concedida e até ao parecer final aprovado estar disponível, afirmando o cumprimento do PIP. O relatório anual deve incluir também o *status* dos estudos pediátricos e deve mostrar que os estudos com a população pediátrica estão progredindo de acordo com o PIP adotado. (Parliament et al., 2006)

#### **d. Waiver**

O *waiver* pode ser concedido se “o medicamento ou classe de medicamentos for suscetível, ineficaz e/ou inseguro, em parte ou na totalidade da população pediátrica”. Nesta base, um *waiver* pode ser baseado num raciocínio farmacêutico ou em dados (preliminares), sugerindo falta de eficácia ou insegurança na população pediátrica. (European Commission, 2013)

A justificação de *waiver* deve ter como base os efeitos observados em modelos não-clínicos, estudos e ensaios, quando disponíveis e deve ainda ter em conta os diferentes subgrupos pediátricos, a gravidade da doença/condição e da disponibilidade de outros métodos.

O PDCO adotou uma lista de doenças/condições que não ocorrem na população pediátrica. Para todas as classes de medicamentos que visam tratar as condições especificadas na lista de um PIP não é necessária por razões científicas, um dos exemplos é o carcinoma da próstata e o Alzheimer, doenças que recaem apenas numa fase adulta. (Parliament et al., 2006)

O *waiver* pode ser concedido num ou mais subgrupos pediátricos e numa ou mais indicações terapêuticas ou até mesmo numa combinação de ambos. (Parliament et al., 2006)

Uma renúncia total corresponde a todos os subgrupos pediátricos e todas as indicações, enquanto uma renúncia parcial refere-se a alguns dos subgrupos pediátricos ou algumas indicações ou a uma combinação de ambos. (European Commission, 2013)

#### **e. Reavaliação do PIP**

Após a adoção de um parecer sobre um plano de investigação pediátrica e / ou *waiver*, a EMA irá encaminhar o parecer ao requerente juntamente com uma cópia do relatório de síntese do PDCO. A fim de facilitar o planeamento, é recomendável que a pessoa responsável a comunicar à EMA, faça o aviso por escrito (e-mail) a fim de dar a conhecer a sua intenção de solicitar a reavaliação do PIP no prazo de 10 dias a contar da receção do parecer emitido anteriormente pelo PDCO.

No caso de ser solicitada uma reavaliação, o requerente deverá apresentar fundamentos detalhados para a reavaliação no prazo de 30 dias a contar da receção do parecer à EMA. (Agency, 2014)

#### **f. Modificação do PIP**

Os PIP deverão ser apresentados numa fase precoce do desenvolvimento do medicamento, a fim de que os estudos com a população pediátrica possam ser realizados, se for caso disso, antes da apresentação do pedido da AIM. A apresentação precoce do PIP garantirá o diálogo entre o requerente e o Comité Pediátrico numa fase precoce.

Dado que o desenvolvimento de medicamentos é um processo dinâmico, dependente dos resultados de estudos em curso, existe a possibilidade de, sempre que necessário, recorrer à alteração de um plano já aprovado, pedido de modificação do PIP.

Será especialmente importante apresentar um pedido de alteração do plano de investigação pediátrica, ou um pedido de diferimento ou de isenção, no caso de existirem novas informações suscetíveis de ter impacto na natureza ou no momento de uma das principais medidas explicitamente destacadas na decisão da EMA sobre o plano de investigação pediátrica.

Em caso de pedido de alteração de um plano de investigação pediátrica, o conteúdo do pedido terá de ter a mesma estrutura do PIP inicial submetido para aprovação, mas apenas as secções relevantes para a alteração devem ser completadas. O pedido deve indicar a referência da decisão anterior relativa ao PIP anteriormente aprovado. (Medicamentos, 2008)

Se, após a decisão de aprovação do PIP, o requerente encontra dificuldades como a implementação do PIP, tornando-o impraticável ou até mesmo não adequado, o requerente pode propor alterações ou solicitar um diferimento ou uma isenção, devidamente fundamentando ao PDCO.

No espaço de 60 dias, o PDCO examinará as alterações ou o pedido de *waiver* ou *deferral* e adota um parecer propondo a respetiva recusa ou aceitação. (Field & Berman, 2004)



## V. REGULAMENTAÇÃO

Neste capítulo irão ser abordados os principais players na regulamentação pediátrica e a necessidade de harmonização, o Comité Pediátrico (PDCO), e ainda o pedido específico de AIM para medicamentos de uso Pediátrico (PUMA).



### a. Principais Players – EUA, EU e Japão

A harmonização dos princípios da pesquisa clínica tem vindo a ser promovida entre os três principais players mundiais, o Japão, os Estados Unidos e Europa, através da ICH (*International Conference on Harmonisation*).

#### EUA, o pioneiro

Por volta do ano de 1989 a *Food and Drug Administration (FDA)*, entidade reguladora dos EUA, e os defensores da saúde pediátrica, juntaram-se para combater a falta de informação legislada e regulamentada e para incentivar a IF na investigação e desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

No final de 1997, a FDA criou um programa de forma a incentivar a IF a investir nos estudos pediátricos em troca de 6 meses adicionais de proteção da patente. Este incentivo foi mantido através de nova autorização em janeiro 2002, passando a designar-se BPCA (*Best Pharmaceuticals for Children Act*) e em setembro 2007 como parte da FDA Amendment Act (FDAAA).

Paralelamente, no final de 1998a FDA emitiu um regulamento que ordenava a avaliação pediátrica de novos medicamentos (ou já comercializados) e que mais tarde, em 2003 foi compilado como a PREA (*Pediatric Research Equity Act*), tendo sido reautorizada em 2007, também sob a FDAAA.

Recentemente, em 2012, a PREA e a BPCA foram concebidas como permanentes ao abrigo da FDA *Safety and Innovation Act*, também conhecida como PDUFAV (*Prescription Drug User Fee Act V*). (Milne & Davis, 2014)

## **União Europeia**

A Comissão Europeia (CE) apenas em 1997 organizou através da EMA um comité de peritos com o intuito de debaterem, entre si, a legislação, regulamentação e ética ligada à investigação de medicamentos pediátricos. Uma das principais conclusões foi a extrema necessidade de reforçar a legislação, em particular através da introdução de um sistema de incentivos.

A diretiva (2001/20 / CE) sobre BPC em EC foi adotada em abril de 2001, tendo entrado em vigor apenas em maio de 2004. Esta diretiva tem em conta algumas preocupações específicas sobre realização de EC em crianças, e, em particular, estabelecer os critérios para a sua proteção.

Em fevereiro de 2002, a CE publicou um documento de consulta intitulado de “*Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*”, que por sua vez representou um dos primeiros passos da CE cujo objetivo era o de melhorar a falta de informação sobre medicação para crianças.

Em setembro de 2004, a CE lançou a primeira proposta de regulamento relativo a medicamentos para uso pediátrico, em conjunto com a apresentação de argumentos, a avaliação de impacto detalhada, e um documento de perguntas e respostas.

Em outubro de 2006, a CE promoveu um projeto que consistia na elaboração de um documento, intitulado de “*Ethical considerations for clinical trials performed in children*”, com o intuito de fornecer recomendações sobre diversos aspetos éticos dos EC em crianças com a intenção de contribuir para a sua proteção, facilitando assim uma abordagem harmonizada para todos os Estados-Membros da EU.

## **Japão**

A PMDA (*Pharmaceutical and Medical Devices Agency*) é a agência reguladora japonesa, trabalha em parceria com o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW – *Ministry of Health, Labour and Welfare*). O MHLW e entidade reguladora PMDA implementaram estratégias para aumentar a qualidade e impulsionarem atividades de desenvolvimento clínico de novos medicamentos em crianças. (Mulberg, Murphy, Dunne, & Mathis, 2013)

Aguideline ICH E11 intitulada de “A investigação clínica dos medicamentos na população pediátrica”, datada de julho de 2014, foi a primeira a ser adotada no desenvolvimento de medicamentos pediátricos no Japão. (Zisowsky, Krause, & Dingemanse, 2010)

Embora a regulamentação pediátrica do Japão, não seja considerada equivalente à dos EUA ou à da UE, o MHLW em parceria com a PMDA implementam incentivos de forma a

combater o uso de medicamentos *off-label* e/ou utilização indevida de medicamentos em crianças.

No Japão, o MHLW tem reuniões de revisão sobre as indicações terapêuticas de medicamentos pediátricos, com o intuito de recolher e avaliar a evidência literária relacionada com a eficácia e segurança da prescrição de medicamentos em crianças.

### **b. Harmonização (ICH)**

A Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) é a única, na qual se reúnem as autoridades reguladoras da IF para discutir aspetos científicos e técnicos associados ao registo do medicamento.

Criada em 1990, a ICH evoluiu gradualmente, para responder de forma cada vez mais global à I&D de medicamentos, de modo a que os benefícios da harmonização internacional contribuam para uma melhor saúde global e possa ser aplicável em todo o mundo.(EMA, 2007)

A missão da ICH é conseguir uma maior harmonização a nível mundial com objetivo de assegurar a qualidade, segurança, e eficácia dos medicamentos desenvolvidos e registados da maneira mais eficiente possível. (“ICH web site oficial” n.d.)

Em 1998, gerou-se a necessidade de se debater a nível internacional o desempenho de EC em crianças no contexto da ICH. O missão desta foi o de incentivar e facilitar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos a nível internacional, e para fornecer um esboço de questões críticas no desenvolvimento dos mesmos e abordagens para um estudo seguro, eficiente e ético.

Posteriormente, a diretriz ICH tornou-se na *guideline* europeia para orientação sobre Investigação clínica de medicamentos na população pediátrica, que tem estado em vigor desde julho de 2004. (EMA, 2007)

A EMA tem contatos com as principais sociedades de pediatria europeias e tem uma colaboração com os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA, a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centro Nacional Japonês para a Saúde e Desenvolvimento da Criança (NCCHD), e as redes de investigação existentes e centros e com ele colabora com organizações da família/paciente.

Foi de extrema importância o estabelecimento de uma estreita colaboração entre a EMA e FDA que envolveu o intercâmbio de informações específicas e questões gerais relativamente ao desenvolvimento e segurança dos medicamentos pediátricos, como por exemplo notificar reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças.

A promessa de harmonizar os regulamentos e as exigências que cercam os EC nas crianças de uma entidade reguladora e a perspectiva de evitar a duplicação desnecessária de estudos em crianças e unificar a abordagem na I&D pediátrico é o foco da ICH. (Smit-marshall, 2010)

### c. **Comité pediátrico (PDCO)**

O PDCO é um comité de peritos da EMA com conhecimentos e competência em matéria de desenvolvimento e avaliação de todos os aspetos dos medicamentos pediátricos. OPIP é assim avaliado pelo PDCO que por sua vez deve ter em conta dois princípios orientadores:

- Os estudos devem ser realizados apenas quando deles advenham um eventual benefício terapêutico para as crianças (de forma também a evitar um duplicação de estudos);
- A necessidade de realizar estudos com crianças não deve atrasar a autorização de medicamentos destinados a outros grupos da população como os adultos.

Poderão, no entanto, existir isenções a esta obrigação de apresentação do PIP.

Uma isenção remove a obrigatoriedade, relativa a quaisquer requerimentos na realização da avaliação pediátrica, para parte ou para a totalidade da população pediátrica.

Esta isenção é baseada em critérios específicos de eficácia, segurança, adequação e aplicabilidade. Poderão existir assim isenções parciais (apenas para determinados grupos etários) ou totais (para doenças que não ocorram em crianças).

Desta forma, o PDCO deve pronunciar-se sobre cada *dossier* submetido para AIM, na sua (possível) utilização pediátrica, além de assumir um papel essencial no quadro das diversas medidas de apoio previstas no Regulamento. Será a pedra angular de todo o sistema proposto. O Regulamento contempla também um incentivo de proteção de dados de todos os novos estudos de segurança, qualidade e eficácia de medicamentos, realizados em crianças, formalizado por uma extensão por um período de seis meses do certificado complementar de proteção do medicamento. (Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the council, 2001)

### d. **Autorização de comercialização (PUMA)**

Um dos incentivos mais promissores da regulamentação pediátrica foi a criação de um novo tipo de AIM, a PUMA (*Paediatric Use Marketing Authorisation*) associada a um período de dez anos de proteção de dados e comercialização. A PUMA destina-se especificamente a medicamentos já comercializados e sem proteção de patente ou de certificado

complementar de proteção. (Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the council, 2001)

Considerando que a apresentação de um PIP é obrigatório para os novos produtos, a obtenção de um PUMA para medicamentos sem patente é voluntária.

No entanto, quando um medicamento já não se encontra protegido por patente, os preços praticados são competitivos e, devido ao reduzido retorno económico, o interesse por parte das IF na obtenção de uma PUMA é limitado. Para superar estes obstáculos e para facilitar o I&D de medicamentos sem patente para crianças, a Comissão Europeia (CE) concordou em apoiar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos por projetos de financiamento no âmbito seu sétimo Programa-Quadro de Investigação e Desenvolvimento Tecnológico Desenvolvimento.

## VI. QUESTÕES ÉTICAS E MORAIS

Para efeitos de investigação, três princípios éticos devem ser respeitados: respeito pelas pessoas, beneficência e justiça. Sendo que a beneficência é definida como a obrigação ética de fazer o bem e evitar dano, e justiça é uma distribuição justa dos encargos e benefícios da investigação. Estes três princípios são plenamente aplicáveis aos ensaios clínicos em crianças. (Directive, 2008)



As preocupações éticas sobre a inclusão de crianças em EC são amplamente reconhecidas, e por isso, ao longo dos anos, foram também abordadas e desenvolvidas diferentes leis e "orientações" éticas para salvaguardar o interesse das crianças. (Frakking, Lee, Klassen, & Offringa, n.d.)

### a. Limitações da lei

Nem todas as questões pertinentes ou de exceção podem ser abordadas num quadro legislativo.

Nos EUA, por exemplo, uma recente avaliação do *Institute of Medicine* reprovou a eficácia da BPCA e PREA (documentos equivalentes ao PIP na Europa) por falta de estudos a longo prazo de fármacos utilizados em crianças, dada a possibilidade de potenciais efeitos adversos posteriores no crescimento e desenvolvimento. No entanto, essa crítica também sugeriu que uma possível solução seria a FDA ultrapassar esta situação, exercendo a sua autoridade exigindo estudos a longo prazo de tolerabilidade de forma a minimizar e antecipar potenciais riscos. (Field & Boat, 2012)

### b. Violações éticas e desvios às Boas Práticas Clínicas

Em todos os EC é obrigatório o cumprimento das BPC, apesar de não ser específico para ensaios pediátricos, as violações éticas e o incumprimento das BPC têm um peso e implicações diferentes dado à singularidade desta população, as crianças.

As comissões de ética devem articular-se com as autoridades competentes de forma a serem sempre informadas na consequência de um incumprimento das BPC ou violação ética. (Directive, 2008)

**c. Recrutamento**

O recrutamento de participantes do estudo deve ocorrer de uma forma livre de incentivos inadequados, quer para o (s) pai (s) / tutor legal ou para o próprio participante do estudo.

O reembolso de despesas e ajudas de custo pode ser coberto no contexto de um estudo clínico pediátrico. Qualquer compensação deve ser revisto pelo IRB / IEC.

Quando os estudos são realizados na população pediátrica, deve ser feita uma tentativa para incluir indivíduos que representam a demografia da região e da doença em estudo, a menos que haja uma razão válida para restringir a seleção. (*International Conference on Harmonisation (ICH), 2000*)

**d. O Benefício**

A nível ético, fala-se de benefício quando nos referimos a beneficiar um indivíduo e/ou benefício para o grupo. O termo “Benefício”, associado ao EC pode ser definido como um progresso no tratamento, diagnóstico ou prevenção para a criança ou grupo de crianças afetadas. É um resultado tangível, que pode ser experimentado pelo sujeito.

O benefício por ser um resultado obtido através de um aumento da eficácia ou da segurança, obtendo-se assim melhor relação Benefício/Risco (B/R), ou através do fornecimento de uma alternativa ao tratamento existente com uma relação B/R esperada semelhante ao existente. Benefício pode também ser obtido por meio da contribuição na assistência ao paciente, ou seja, contribuir para uma menor duração do tratamento ou diminuição da frequência de administração.

O benefício que se pode adquirir dos resultados obtidos nos EC, por vezes podem não se pode caracterizar por um benefício “direto” para doente, mas poderão ser traduzidos em mais e melhores conhecimentos sobre uma determinada patologia ou terapêutica.

A importância da realização de EC passa também por este aspeto, pois mesmo não se obtendo um benefício direto, iremos sempre obter informação e dados fundamentais que poderão ser analisados, possibilitando assim uma progressão em todo o processo de I&D. (*Directive, 2008*)

## VII. CONCLUSÃO

A saúde e o bem-estar das crianças devem ser uma preocupação fundamental em todas as sociedades, pois elas são o seu futuro. A investigação clínica em crianças é uma questão extremamente complexa que envolve diversas autoridades regulamentares, questões de ética, ciência, política e também opinião pública. Hoje em dia, já não há dúvidas da necessidade de I&D e da realização de EC em crianças, com o intuito de garantir que os medicamentos que se usam nesta população, mais vulnerável, sejam o mais eficazes e seguros possíveis.

A IF por vezes mostra-se um pouco relutante na I&D em medicamentos específicos para crianças, porque o seu mercado é relativamente pequeno, não compensando em termos económicos.

As iniciativas regulamentares aprovadas, quer na União Europeia, quer nos EUA ou Japão, os três principais *players*, têm como objetivos incentivar e criar condições necessárias ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

Relativamente aos medicamentos administrados às crianças, estes devem apresentar uma AIM específica para a população pediátrica, o PUMA. Esta autorização implica o cumprimento dos critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como é obrigatório para os medicamentos aprovados para os adultos.

Os incentivos para desenvolver novos medicamentos e estudar os já existentes nas crianças são realmente fundamentais. No entanto e infelizmente, por vezes a própria indústria farmacêutica encontra-se resistente a investir em medicamentos específicos para crianças, dado o mercado para esta população ser relativamente pequeno e não haver retorno a nível financeiro.

A saúde e o bem-estar das crianças devem ser uma preocupação fundamental em todas as sociedades, pois elas são o nosso futuro.

***“If we don't stand up for children, then we don't stand for much.”***

***Marian Wright Edelman***



**VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Agency, E. M. (2014). Re-examination procedure of paediatric investigation plan and / or waiver opinions by the Paediatric Committee ( PDCO ) Re-examination procedure, 44(October), 1–2.
- Antonio Faria Vaz, C. (2010). *I Jornadas CEIC*.
- Apifarma. (2013). Ensaios clínicos em Portugal, 1–96. Retrieved from [http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the council. (2001). Approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practise in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*, L 269(September 2000), 1–19.
- Directive, G. for. (2008). Ethical considerations for clinical trials on medicinal products with the pediatric population. *EU Guidelines*, 1–34.
- Duarte, D., & Fonseca, H. (2008). Melhores medicamentos em pediatria. *Acta Pediatrica Portuguesa*, 39(1), 17–22.
- EMA. (1998). Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials. *ICH E8*, (September 1997), 1–14.
- EMA. (2006). Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population. *Emeal/Chmp/Peg/194810/2005*, 45.
- EMA. (2007). The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. *Archives of Disease in Childhood*, (July), 4–6.
- EMA. (2009). Decreto-Lei n.º 58/2009, de 3 de Março.
- Ensaio, P. N. D. E. (2012). Plataforma Nacional de Ensaio Clínicos PNEC.
- European Commission, H. and consumers D. (2013). Concept Paper Submitted for Public Consultation, 1–27.
- European Medicines Agency - Paediatric investigation plans - Paediatric investigation plans: questions and answers. (n.d.). Retrieved September 6, 2015, from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000015.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8e#section1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000015.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8e#section1)
- European Medicines Agency - Research and development - Paediatric investigation plans. (n.d.). Retrieved September 5, 2015, from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b)
- Europeu, P. (2004). Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.

- Field, M. J., & Berman, R. E. (2004). Chapter 3 - Regulatory Framework for Protecting Child Participants in Research. In *The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children* (pp. 93–112).
- Field, M. J., & Boat, T. F. (2012). *Safe and Effective Medicines for Children*.
- Frakking, F. N. J., Lee, J. H. Van Der, Klassen, T. P., & Offringa, M. (n.d.). SURVEY OF CURRENT GUIDANCE FOR The StaR Child Health Project : Standards for Research with. *Health (San Francisco)*, 1–37.
- From, I., & Union, E. (2013). and Agencies European Commission, *15*(2010), 1–26.
- Guide, M. R. C. E., & Guide, M. R. C. E. (2004). *MRC Ethics Guide, Medical research involving children. Paediatrics and Child Health*. London. Retrieved from <http://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/medical-research-involving-children/>
- Guideline, I. H. T. (1997). General Considerations for Clinical Trials. *ICH E8*.
- ICH web site oficial: ICH. (n.d.). Retrieved September 8, 2015, from <http://www.ich.org/home.html>
- International Conference on Harmonisation (ICH). (2000). Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11), (July), 1–16.
- Licence, B. (2009). EMEA-FDA GCP Initiative. *Exchange Organizational Behavior Teaching Journal*, (September 2005), 2008–2009.
- Medicamentos, D. (2008). Comunicações oriundas das instituições e dos órgãos da união europeia, 1–12.
- Milne, C. P., & Davis, J. (2014). The pediatric studies initiative: After 15 years have we reached the limits of the law? *Clinical Therapeutics*, *36*(2), 156–162. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.11.007>
- Mulberg, A. E., Murphy, D., Dunne, J., & Mathis, L. L. (2013). *Pediatric Drug Development*. John Wiley & Sons. Retrieved from <https://books.google.com/books?id=BGINKD7k2ccC&pgis=1>
- Parliament, T. H. E. E., Council, T. H. E., The, O. F., & Union, P. (2006). Regulation EC n° 1901/2006. *Official Journal of the European Union*.
- Pediatric Rules – Comparison Between the EU and USA Requirements. (n.d.). Retrieved September 4, 2015, from <http://www.pharmacompliancemonitor.com/pediatric-rules-comparison-between-the-eu-and-usa-requirements/5873/>
- Pfizer - Site Público. (n.d.). Retrieved September 7, 2015, from <https://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>
- Process, T., & New, B. (n.d.). Biopharmaceutical Research & Development :
- Research, P. (n.d.). Developing pediatric studies : Part I - Patient Population Considerations.

Smit-marshall, P. (2010). Pediatric Trials: A Worldview. *Applied Clinical Trials*, 19(1).

WHO | Clinical Trials in Children. (n.d.). Retrieved from <http://www.who.int/ictrp/child/en/>

Why Are Clinical Trials Important? - NHLBI, NIH. (n.d.). Retrieved September 4, 2015, from <http://www.nlm.nih.gov/STUDIES/CLINICALTRIALS/IMPORTANT>

Zisowsky, J., Krause, A., & Dingemans, J. (2010). Drug development for pediatric populations: Regulatory aspects. *Pharmaceutics*, 2(4), 364–388.  
<http://doi.org/10.3390/pharmaceutics2040364>