COMISSÃO
EUROPEIA

Bruxelas, 24.6.2013
COM(2013) 443 final

RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU E AO CONSELHO

Melhores Medicamentos para as Crianças — do Conceito à Realidade

Relatório geral sobre a experiência adquirida com a aplicação do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico

(Texto relevante para efeitos do EEE)

RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU E AO CONSELHO

Melhores Medicamentos para as Crianças — do Conceito à Realidade

Relatório geral sobre a experiência adquirida com a aplicação do Regulamento (CE) n.º 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico

(Texto relevante para efeitos do EEE)

1. INTRODUÇÃO

«Melhores Medicamentos para as Crianças» era o ambicioso título de um documento de consulta, datado de fevereiro de 2002, em que a Comissão Europeia apresentou a sua visão das medidas regulamentares a tomar no domínio dos medicamentos pediátricos[1]. Nessa altura, muitos dos medicamentos administrados às crianças não eram especificamente estudados nem autorizados para elas. Em vez disso, os médicos recorriam, com frequência, a medicamentos autorizados para os adultos, às vezes em dosagens diferentes, com os riscos concomitantes de ineficácia e/ou reações adversas.

O documento de consulta baseou-se num processo de discussão que durou cinco anos, tendo sido iniciado em 1997 com uma mesa redonda realizada nas instalações da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), e que serviu de matriz para o ato legislativo subsequente. Nele se descrevem muitas das medidas constantes do Regulamento Pediátrico (Regulamento (CE) n.º 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico[2], a seguir designado por «Regulamento»).

O Regulamento foi adotado cerca de cinco anos após o documento de consulta, em 12 de dezembro de 2006. Entrou em vigor em 26 de janeiro de 2007 e as suas disposições principais tornaram-se aplicáveis a partir de 26 de julho de 2008 (artigo 7.º) e de 26 de janeiro de 2009 (artigo 8.º), respetivamente.

Outros cinco anos passaram desde então, tendo chegado o momento de fazer um balanço da evolução registada e apresentar ao Parlamento Europeu e ao Conselho um relatório sobre a experiência adquirida com a aplicação do Regulamento, nos termos do seu artigo 50.º, n.º 2. Será que já estamos a assistir ao surgimento de «melhores medicamentos para as crianças»?

O presente relatório ainda não responde totalmente a esta pergunta, visto estar sujeito a algumas limitações; por isso, deve ser considerado como um relatório intercalar que apresenta as primeiras impressões da experiência adquirida. Atendendo aos ciclos de desenvolvimento dos medicamentos, serão necessários dez anos, pelo menos, para o impacto da legislação ser cabalmente conhecido. Este fator já foi tido em conta na legislação, que obriga a Comissão a apresentar um segundo relatório, mais exaustivo, em 2017, o qual deverá incluir, nos termos do artigo 50.º, n.º 3, do Regulamento, uma análise do impacto económico das recompensas e incentivos, juntamente com uma análise das consequências do Regulamento para a saúde

[1] http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf.

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

pública, a fim de propor quaisquer alterações que possam ser necessárias. Neste momento, porém, já é possível realizar algumas análises e extrair conclusões provisórias.

O presente documento foi elaborado em consulta com os Estados-Membros, a EMA e as partes interessadas. A Comissão atribui especial valor ao «Relatório quinquenal à Comissão Europeia», que apresenta os pontos de vista da EMA e do seu Comité Pediátrico[3], e às respostas à consulta pública realizada pela Comissão em finais de 2012[4].

2. O REGULAMENTO PEDIÁTRICO

Em 2010, cerca de 21% da população europeia era constituída por crianças: uma percentagem correspondente a mais de 100 milhões de pessoas. As crianças representam um grupo da população vulnerável, com diferenças de desenvolvimento, fisiológicas e psicológicas em relação aos adultos. Não são meros «adultos pequenos». A investigação relacionada com a idade e com o desenvolvimento, bem como a disponibilidade de medicamentos adequados, revestem-se, por isso, de particular importância.

Os estudos realizados antes da adoção do Regulamento revelaram que mais de 50% dos medicamentos administrados às crianças não tinham sido sujeitos a ensaios relativos ao seu uso nessa faixa etária específica. Além disso, poucos medicamentos tinham sido especificamente desenvolvidos para a população pediátrica. Antes do Regulamento Pediátrico, as empresas já tinham desenvolvido uma série de medicamentos contra várias doenças, principalmente em setores como a imunização infantil através de vacinas. Contudo, a disponibilidade de medicamentos adequados para as crianças era, de um modo geral, insatisfatória. O Regulamento foi, por isso, encarado como uma resposta à ausência de um número suficiente de medicamentos apropriados, autorizados, em dosagens e formas farmacêuticas adequadas, para tratar as patologias infantis na União Europeia (UE).

Há diversas razões que explicam a falta de medicamentos pediátricos. Todavia, seria demasiado simplista culpar as empresas farmacêuticas pela não realização de investigação e desenvolvimento (I&D) suficientes para adaptar os medicamentos às necessidades da população pediátrica. Essa relutância há muito que reflete um paradigma social e ético generalizado de que as crianças devem ser protegidas da investigação clínica. Só nas últimas duas décadas se verificou uma mudança para o atual consenso de que se deve proteger melhor as crianças através da investigação clínica.

Certamente que alguns fatores económicos tornaram a I&D pediátrica menos atrativa em termos de um retorno adequado dos investimentos. As crianças não são um subgrupo homogéneo: as subpopulações vão desde os recém-nascidos aos adolescentes, e apresentam diferentes características biológicas e farmacológicas. Uma investigação adequada a cada grupo etário torna o processo mais dispendioso e complexo para as organizações que operam no setor.

Todavia, a inexistência de medicamentos sujeitos a ensaios específicos frequentemente só deixou aos profissionais de saúde a opção de utilizarem medicamentos para indicações não

[3] *5-year report to the European Commission — General report on experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation, prepared by the European Medicines Agency with its Paediatric Committee*, http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatric_report-annex1-2_en.pdf.

[4] http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/developments/2013_paediatric_pc_en.htm.

contempladas no rótulo, com os significativos riscos de ineficácia ou reações adversas que lhe estão associados. Esta situação contrariava o objetivo geral de fornecer medicamentos de elevada qualidade a toda a população da União Europeia.

Para resolver esse problema, o Regulamento estabelece um sistema de obrigações, recompensas e incentivos, juntamente com medidas horizontais destinadas a assegurar que os medicamentos são regularmente investigados, desenvolvidos e autorizados com vista a dar resposta às necessidades terapêuticas das crianças. Ao invés do Regulamento relativo aos medicamentos órfãos[5], que se limita a oferecer diversos incentivos, o Regulamento Pediátrico tem um impacto direto na despesa em I&D das empresas. Embora não questione que sejam elas a conduzir o desenvolvimento de medicamentos, obriga-as a tomar em consideração o potencial uso pediátrico dos mesmos.

O Regulamento tem os seguintes objetivos principais:

- assegurar uma investigação de alta qualidade com vista ao desenvolvimento de medicamentos para crianças;
- garantir que, no futuro, a maioria dos medicamentos administrados às crianças serão especificamente autorizados e dotados de formas e formulações adequadas para o efeito;
- assegurar a disponibilidade de informações de alta qualidade sobre os medicamentos administrados às crianças.

As principais medidas constantes do Regulamento são:

- a criação de um comité de peritos no quadro da EMA: o Comité Pediátrico;
- a exigência de que as empresas comuniquem os dados relativos ao uso pediátrico de um medicamento, em conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado, quando apresentam o respetivo pedido de autorização de introdução no mercado ou de extensão de linha no caso de medicamentos patenteados já existentes;
- um sistema de isenções dessa exigência, para os medicamentos que mostrem reduzidas probabilidades de beneficiar os doentes pediátricos, e um sistema de diferimentos em relação ao calendário da sua aplicação, para garantir que os medicamentos apenas sejam ensaiados em crianças quando for seguro fazê-lo e evitar que tais exigências atrasem a autorização dos medicamentos destinados à população adulta;
- uma recompensa pelo cumprimento da exigência sob a forma de uma prorrogação de seis meses do certificado complementar de proteção;
- uma recompensa pelo cumprimento da exigência, no caso dos medicamentos órfãos, sob a forma de mais dois anos de exclusividade de comercialização, para além dos dez já concedidos ao abrigo do Regulamento da UE relativo aos medicamentos órfãos;
- um novo tipo de autorização de introdução no mercado, a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (PUMA), a fim de atrair novas indicações pediátricas para os medicamentos não protegidos por patente;
- medidas para maximizar o impacto dos estudos já existentes sobre medicamentos pediátricos;
- um inventário das necessidades terapêuticas da população pediátrica a nível da UE para direcionar os esforços de investigação, desenvolvimento e autorização dos medicamentos;
- uma rede de investigadores e centros de ensaio da UE para levar a cabo a investigação e desenvolvimento necessários;

[5] Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos, JO L 18 de 22.1.2000, p. 1.

- um sistema de prestação de aconselhamento científico gratuito à indústria, assegurado pela EMA;
- uma base de dados de estudos pediátricos pública;
- a concessão de financiamento da UE para investigação, a fim de estimular o desenvolvimento e a autorização de medicamentos não protegidos por patente para uso na população pediátrica.

O Regulamento outorga à EMA e ao seu Comité Pediátrico a principal responsabilidade pela gestão dos planos de investigação pediátrica, diferimentos e isenções. São, deste modo, conferidos à Agência poderes de decisão concretos.

Os custos operacionais do Regulamento Pediátrico são parcialmente cobertos por uma contribuição do orçamento da União Europeia (ver quadro 8), uma vez que as suas atividades principais não estão sujeitas a quaisquer taxas. No período de 2007-2012, a contribuição do orçamento da UE ascendeu a mais de 39 milhões de euros. Além disso, as autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros contribuem com recursos em espécie, designadamente o tempo de trabalho consagrado pelo seu pessoal à avaliação dos planos de investigação pediátrica (ver quadro 12).

3. PRINCIPAIS MARCOS NA APLICAÇÃO DO REGULAMENTO

Para o Regulamento Pediátrico ser eficazmente aplicado, foi necessário tomar medidas adicionais e complementares em conformidade com o previsto na legislação.

A Agência aplicou o Regulamento em tempo útil. O Comité Pediátrico foi devidamente instituído e realizou a sua primeira reunião nos dias 1 e 2 de julho de 2007, tendo passado a reunir-se mensalmente desde então. As linhas diretrizes da Comissão sobre o formato e o conteúdo dos pedidos relativos aos planos de investigação pediátrica (artigo 10.º) foram publicadas em setembro de 2008[6]. A Agência adotou os procedimentos e a base de dados necessários para a avaliação científica dos planos de investigação pediátrica e a adoção de decisões ao abrigo do Regulamento.

A Rede Europeia de Investigação Pediátrica estabelecida na EMA (Enpr-EMA) foi constituída após a adoção da respetiva estratégia de aplicação pelo Conselho de Administração da EMA, em 2008, e lançada em 2009, tendo vindo a reunir regularmente desde 2010 (artigo 44.º).

Os resultados do levantamento de todos os usos existentes dos medicamentos na população pediátrica, na União Europeia, foram publicados em dezembro de 2010[7] (artigo 42.º) e serviram de base ao inventário das necessidades terapêuticas (artigo 43.º).

Em março de 2011, a base de dados europeia sobre ensaios clínicos (EudraCT) foi alterada e colocada à disposição do público, através do sítio web «clinicaltrialregister.eu», no que respeita às informações sobre os protocolos dos ensaios pediátricos incluídas nos planos de investigação pediátrica ou comunicadas nos termos do artigo 46.º. A informação referente aos

[6] Comunicação da Comissão — Linhas diretrizes sobre o formato e o conteúdo dos pedidos de aprovação ou alteração de um plano de investigação pediátrica e dos pedidos de isenção ou de diferimento, bem como sobre as modalidades de verificação da conformidade e os critérios de avaliação de estudos significativos, JO C 243 de 24.9.2008, p. 1.

[7] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf.

resultados deverá ficar disponível em finais de 2013. Para esse efeito, a Comissão publicou, em 2009, as Diretrizes sobre a natureza da informação relativa a ensaios clínicos pediátricos a introduzir na EudraCT e à informação a publicar pela EMA[8]. Em 2012 e 2013, seguiram-se novas especificações sobre o registo e a publicação de informações relativas aos resultados[9] e ao formato dos campos de dados[10] (artigo 41.º). Sujeito a anúncio confirmativo da Agência, os promotores dos ensaios clínicos devem comunicar, sem demora, todos os resultados dos ensaios pediátricos à EMA, independentemente de eles se terem realizado no interior ou no exterior da União, com vista à sua publicação em «clinicaltrialregister.eu»[11].

O Regulamento (CE) n.º 658/2007 da Comissão[12] foi alterado em 2012[13] (artigo 49.º) com o objetivo de permitir que a Comissão imponha sanções financeiras em caso de infração ao disposto no Regulamento Pediátrico.

No tocante à inclusão de um símbolo na rotulagem dos medicamentos com indicação pediátrica (artigo 32.º), o Comité Pediátrico aconselhou a Comissão a que não se utilizasse tal símbolo, pois o seu significado exato poderia ser mal interpretado pelos pais ou pessoas que cuidam das crianças. Consequentemente, em 2008, a Comissão informou as partes interessadas de que não lhe é possível escolher um símbolo.

Sempre que os medicamentos existentes sejam autorizados para uma nova indicação pediátrica em conformidade com os requisitos do Regulamento, o titular da autorização de introdução no mercado deve comercializar o medicamento com essa nova indicação pediátrica no prazo de dois anos. Para o efeito, a Agência criou, em 2013, um registo[14] dos prazos aplicáveis (artigo 33.º).

Infelizmente, o Regulamento Pediátrico ainda não foi incorporado no Acordo sobre o Espaço Económico Europeu porque a União Europeia e os três Estados do EEE-EFTA — Islândia, Listenstaine e Noruega — não conseguiram chegar a acordo sobre os termos de adaptação adequados, nomeadamente em relação ao artigo 49.º, n.º 3, do Regulamento.

4. PRINCIPAIS REALIZAÇÕES

4.1. Uma investigação melhor e mais segura

Antes de o Regulamento Pediátrico ter entrado em vigor, muitas empresas farmacêuticas consideravam que a população adulta era o seu mercado principal. A investigação sobre a potencial utilização de um medicamento para adultos na população pediátrica era frequentemente secundarizada ou pura e simplesmente omitida. As obrigações introduzidas pelo Regulamento, que forçam as empresas a examinar o potencial uso pediátrico de todos os novos medicamentos (para adultos), alteraram esta situação por completo. A informação

8 JO C 28 de 4.2.2009, p. 1.

9 Orientações da Comissão — Orientações em matéria de registo e publicação de informações sobre os resultados de ensaios clínicos relativamente à execução do artigo 57.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e do artigo 41.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, JO C 302 de 6.10.2012, p. 7.

10 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2013_01_22_tg_en.pdf.

11 https://www.clinicaltrialsregister.eu.

12 Regulamento (CE) n.º 658/2007 da Comissão, de 14 de junho de 2007, relativo às sanções financeiras por infração de determinadas obrigações relacionadas com as autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, JO L 155 de 15.6.2007, p. 10.

13 Regulamento (UE) n.º 488/2012 da Comissão, de 8 de junho de 2012, JO L 150 de 9.6.2012, p. 68.

14 Registo de prazos para colocar um medicamento no mercado (EMA/137292/2013).

proveniente das empresas confirma uma mudança de cultura fundamental, que agora as leva a considerar o desenvolvimento para uso pediátrico como uma parte integrante do desenvolvimento global dos medicamentos.

A exigência de desenvolver e discutir com o Comité Pediátrico um plano de investigação pediátrica, cuja apresentação não deverá ser, normalmente, posterior à conclusão dos estudos farmacocinéticos realizados em adultos, obriga as empresas a pensarem precocemente no uso pediátrico dos medicamentos, a fim de evitarem atrasos no desenvolvimento geral dos mesmos. O plano é acompanhado de um programa de investigação e desenvolvimento que visa garantir a produção dos dados necessários para a autorização das indicações pediátricas.

No final de 2012, a Agência tinha aprovado 600 planos de investigação pediátrica (ver quadro 1). Deste número, 453 referiam-se a medicamentos ainda não autorizados na UE (artigo 7.º) e os restantes estavam relacionados com novas indicações para medicamentos protegidos por patentes (artigo 8.º) ou por autorizações de introdução no mercado para uso pediátrico (artigo 30.º).

Estes planos abrangem uma vasta gama de áreas terapêuticas. Em primeiro plano, estão as de endocrinologia-ginecologia-fertilidade-metabolismo (11 %), doenças infecciosas (11 %) e oncologia (11 %), mas não há nenhuma área predominante (ver quadro 3).

É necessário alterar os planos de investigação aprovados para estes terem em conta as novas informações obtidas durante o desenvolvimento dos medicamentos. As estatísticas mostram que são apresentados vários pedidos de alteração em relação a cada plano aprovado (ver quadro 2). Até agora, o Comité já adotou mais pareceres sobre alterações do que sobre a aprovação inicial do plano de investigação.

Até ao fim de 2012, foram concluídos 33 dos planos de investigação pediátrica aprovados (ver quadro 4), os quais levaram à aprovação de novos medicamentos com indicações pediátricas específicas.

4.1.1. Financiamento da União Europeia para apoiar a investigação

A União Europeia apoia a investigação de medicamentos pediátricos através do seu Programa-Quadro plurianual de Investigação e Desenvolvimento Tecnológico. Nos termos do artigo 40.º do Regulamento, a União é especificamente obrigada a financiar a investigação de medicamentos não protegidos por patentes. São apoiados os projetos que tenham sido objeto de uma avaliação pelos pares positiva, realizada por peritos independentes, em resposta a convites à apresentação de propostas regularmente anunciados pela Comissão. A fim de assegurar que os fundos são direcionados para a investigação dos medicamentos mais necessários, o Comité Pediátrico adotou uma lista prioritária de substâncias ativas não protegidas por patentes[15] que necessitam de estudos.

Até à data, a União financiou 16 projetos, que abrangem, pelo menos, 20 substâncias ativas não protegidas por patentes, num montante total de 80 milhões de euros (ver anexo III).

4.1.2. Aconselhamento científico

Os requerentes podem solicitar o aconselhamento científico da EMA e/ou das autoridades nacionais competentes sobre questões farmacêuticas, não clínicas ou clínicas relacionadas

[15] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf.

com o desenvolvimento de medicamentos. O aconselhamento científico é um procedimento bem conhecido e eficaz para responder a questões específicas, em qualquer fase do processo de investigação e desenvolvimento. Desde que o Regulamento Pediátrico entrou em vigor, o aconselhamento e o apoio à elaboração de protocolos no domínio pediátrico, prestados a título gratuito pelo Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico, aumentaram significativamente (ver quadro 5), não obstante as questões de desenvolvimento farmacêuticas, não clínicas e clínicas fazerem igualmente parte das discussões relativas aos planos de investigação pediátrica. Para facilitar a colaboração com o Comité Pediátrico, foram criados procedimentos conjuntos no âmbito da EMA.

4.1.3. Ensaios clínicos em crianças

Os ensaios de medicamentos destinados à população pediátrica têm de ser realizados nessa população, com formulações adequadas, de modo a garantir que o seu uso é seguro e eficaz. Por isso, é consensual que o Regulamento Pediátrico fará aumentar o número de ensaios clínicos em crianças. A informação recolhida pela base de dados EudraCT ainda não revelou um aumento dos ensaios pediátricos. O seu número manteve-se estável entre 2006 e 2012, registando-se, em média, 350 ensaios por ano, com algumas flutuações (ver quadro 6). Importa referir, todavia, que embora o número de ensaios pediátricos se tenha mantido estável, o número de ensaios clínicos no conjunto da população diminuiu entre 2007 e 2011.

Além disso, até há pouco tempo, a EudraCT estava limitada aos ensaios pediátricos iniciados na União Europeia. Os dados relativos aos ensaios pediátricos integrados em planos de investigação pediátrica e realizados fora da UE só começaram a estar publicamente disponíveis na primavera de 2011.

Note-se, igualmente, que o lançamento de uma percentagem considerável de ensaios clínicos incluídos em planos de investigação pediátrica foi adiado para evitar atrasos na autorização do medicamento para adultos correspondente. Assim, o impacto do Regulamento Pediátrico em termos de ensaios pediátricos tornar-se-á mais visível na EudraCT nos próximos anos. Registou-se, no entanto, um claro aumento do número de participantes em estudos pediátricos, nomeadamente da faixa etária dos 0 aos 23 meses, que normalmente não eram incluídos nos ensaios antes de 2008 (ver quadro 7). Permitir que os recém-nascidos e os bebés beneficiem da investigação é um sinal positivo, visto terem sido os grupos mais negligenciados até agora.

4.1.4. Quadro otimizado e coordenação

O Regulamento Pediátrico promove uma vasta rede de peritos em questões pediátricas na UE. O Comité Pediátrico desempenha um papel fundamental neste contexto, ao congregar um elevado nível de conhecimentos especializados e competências.

O Comité contribuiu para a elaboração das orientações científicas publicadas pela EMA e já organizou, até agora, 22 *workshops* especializados sobre o desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

Complementarmente, foi criada, em 2009, a Rede Europeia de Investigação Pediátrica na EMA (Enpr-EMA). Embora existisse, antes da introdução do Regulamento, uma rede de peritos muito coesa em domínios médicos como a oncologia pediátrica, a Enpr-EMA oferece o valor acrescentado de uma abordagem holística, reunindo redes, investigadores e centros nacionais e europeus com competências específicas em matéria de conceção e execução de estudos de elevada qualidade em crianças.

Subsiste, todavia, a questão de saber se essas competências se traduzem na existência, a nível da União, de capacidades suficientes para efetuar ensaios em contextos de investigação especializada. De facto, existem redes de investigação bem desenvolvidas e capazes de facilitar a investigação necessária para satisfazer os compromissos constantes dos planos de investigação pediátrica em alguns Estados-Membros, mas não em todos.

4.1.5. Cooperação internacional

A nível internacional, a EMA desenvolveu ligações internacionais com as agências dos medicamentos dos Estados Unidos, Canadá e Japão. A cooperação com a *US Food and Drug Administration* reveste-se de particular interesse, dado que os Estados Unidos, ainda no final da década de 1990, introduziram legislação que estimulou o desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico através de uma conjugação de incentivos e obrigações. Esta cooperação também tem grande interesse para as empresas que operam no setor, uma vez que lhes pode dar a possibilidade de, com os mesmos estudos, satisfazerem a legislação de ambas as regiões.

Além disso, a EMA participa ativamente na rede regulamentar dos medicamentos pediátricos[16], criada em 2010 no âmbito da iniciativa «Melhores Medicamentos para as Crianças» da OMS.

4.2. Mais medicamentos disponíveis para as crianças

Ao longo de 12 anos (entre 1995 e 2006), 108 das 317 indicações de 262 medicamentos autorizados ao abrigo do procedimento centralizado incluíram a população pediátrica. Desde que o Regulamento Pediátrico entrou em vigor, 31 dos 152 medicamentos novos foram autorizados para uso pediátrico e 10 deles satisfaziam as condições previstas no artigo 7.º. Este número apenas permite vislumbrar os efeitos do Regulamento, sendo provável que aumente no futuro, dado que boa parte dos medicamentos novos, já autorizados, são objeto de um plano de investigação cuja conclusão foi diferida para não atrasar a sua autorização para os adultos. Consequentemente, espera-se que, nos próximos anos, muitos mais desses 152 medicamentos novos sejam autorizados para uso pediátrico.

Os relatórios anuais sobre os estudos pediátricos de medicamentos autorizados que foram diferidos indicam que os planos de investigação pediátrica estão, na sua maioria, a respeitar o calendário previsto. A investigação pediátrica está em curso e ao mesmo ritmo em áreas terapêuticas como a oncologia, as vacinas e a imunologia-reumatologia-transplantação.

Além disso, no final de 2011, tinham sido aprovadas 72 novas indicações pediátricas para medicamentos já autorizados, incluindo 30 indicações (18 centralizadas) decorrentes da obrigação prevista no artigo 8.º. Acresce que 26 novas formas farmacêuticas foram autorizadas para uso pediátrico, incluindo 18 formas adaptadas para medicamentos autorizados ao abrigo do procedimento centralizado.

Quanto à autorização de introdução no mercado para uso pediátrico, até agora apenas foi concedida uma autorização, o que está aquém das expectativas iniciais.

No anexo II é apresentado um inventário pormenorizado dos medicamentos autorizados ao abrigo do procedimento centralizado.

[16] http://www.who.int/childmedicines/paediatric_regulators/en/.

– Recompensas e incentivos

As empresas que tenham cumprido as obrigações do Regulamento podem beneficiar de uma recompensa quando o medicamento em causa é autorizado ou a informação a ele relativa é alterada. A recompensa assume a forma de uma prorrogação de seis meses do certificado complementar de proteção (CCP) previsto pelo Regulamento (CE) n.º 469/2009[17] ou, no caso de um medicamento órfão, de um alargamento do período de dez anos de exclusividade de mercado do medicamento órfão para doze anos.

Ainda não foram concedidas quaisquer recompensas relativas a medicamentos órfãos. Neste aspeto, tem-se observado que algumas empresas retiraram a designação de «órfão» dos medicamentos para estes serem elegíveis para a recompensa relativa ao CCP em vez da recompensa relativa aos medicamentos órfãos, por a primeira ser economicamente mais atrativa do que a segunda. No que respeita às prorrogações dos CCP, os serviços de patentes nacionais de 16 Estados-Membros tinham concedido, no final de 2011, prorrogações de seis meses a 11 medicamentos, das quais resultaram, no total, mais de 100 CCP nacionais.

Importa assinalar que um acórdão do Tribunal de Justiça da União Europeia aumentou o valor da recompensa pediátrica ao esclarecer que o certificado inicial podia ter uma duração negativa ou nula, a qual se poderia tornar, assim, positiva, quando a prorrogação pediátrica fosse concedida[18].

4.3. Mais informação sobre os medicamentos utilizados em crianças

Para fornecer melhor informação sobre a utilização de medicamentos em crianças, o artigo 45.º do Regulamento Pediátrico exige que as empresas que disponham de dados sobre a segurança e a eficácia dos medicamentos autorizados no tratamento da população pediátrica apresentem esses estudos às autoridades competentes. Desta forma, os dados podem ser avaliados e, caso se justifique, a informação sobre os medicamentos autorizados alterada. O artigo 46.º do Regulamento também exige que as empresas apresentem os dados pediátricos recentemente produzidos.

Desde 2008, foram apresentados mais de 18 000 relatórios de estudos relativos a cerca de 2 200 medicamentos, o que revela a grande quantidade de informações atualmente disponíveis a nível das empresas.

Estes relatórios de estudos foram, e continuam a ser, avaliados pelas autoridades competentes graças a um impressionante projeto de partilha de trabalho (ver quadros 10 e 11). Em relação aos medicamentos autorizados a nível nacional, esse projeto levou à publicação de relatórios de avaliação que abrangem mais de 140 substâncias ativas e, num número considerável de

---

17 Regulamento (CE) n.º 469/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, relativo ao certificado complementar de proteção para os medicamentos, JO L 152 de 16.6.2009, p. 1. Este regulamento constitui uma codificação do Regulamento (CEE) n.º 1768/92 do Conselho.

18 Processo C-125/10 *Merck Sharp & Dohme* contra *Deutsches Patent- und Markenamt*, ainda não publicado na Coletânea, ponto 37: «se o pedido de CCP for recusado pelo facto de o cálculo previsto no artigo 13.º, n.º 1, [do Regulamento (CE) n.º 1768/92] dar uma duração negativa ou nula, o titular da patente de base não poderia obter uma prorrogação da proteção conferida por essa patente, mesmo que tenha realizado todos os estudos segundo o plano de investigação pediátrica aprovado, na aceção do artigo 36.° do Regulamento n.º 1901/2006. Essa recusa seria suscetível de prejudicar o efeito útil do Regulamento n.º 1901/2006 e poderia ter por consequência pôr em risco os objetivos prosseguidos por esse regulamento, a saber, o que consiste em compensar os esforços efetuados para avaliar os efeitos pediátricos do medicamento em causa.»

casos, à formulação de recomendações de alterações dos resumos das características dos medicamentos autorizados, de que resultaram 65 alterações efetivas. Relativamente aos medicamentos autorizados ao abrigo do procedimento centralizado, em 2011 a Agência tinha concluído a avaliação de todos os dados apresentados ao abrigo do artigo 45.º, abrangendo 55 substâncias ativas em 61 desses medicamentos. Os resumos das características de 12 deles foram alterados a seguir à avaliação.

5. ENSINAMENTOS ADQUIRIDOS

5.1. Melhor acesso ao tratamento

Um dos objetivos explícitos do Regulamento Pediátrico é aumentar o número de medicamentos investigados, desenvolvidos e autorizados para uso pediátrico, e reduzir a utilização de medicamentos, na população pediátrica, para indicações não contempladas no seu rótulo.

O principal instrumento para alcançar este resultado é a obrigação imposta às empresas de estabelecerem um plano de investigação pediátrica para cada medicamento recentemente desenvolvido ou para a extensão de linha de um medicamento já autorizado que ainda esteja sob a proteção de uma patente. O plano visa garantir — sob a supervisão do Comité Pediátrico — a produção dos dados necessários para determinar os termos em que um medicamento pode ser autorizado para tratar crianças. Desde 2008, foram aprovados mais de 600 planos de investigação pediátrica. No entanto, só uma minoria desses planos foi concluída até à data, estando a maior parte ainda em curso. Isto deve-se aos longos ciclos de desenvolvimento dos medicamentos, que muitas vezes se prolongam por mais de uma década, e ao quase sistemático diferimento dos estudos pediátricos. O elevado número de diferimentos podia não ser inicialmente esperado, mas agora é uma realidade, visto que o programa de investigação e desenvolvimento da maioria dos medicamentos autorizados até à data teve início antes de o Regulamento entrar em vigor. Consequentemente, os requisitos pediátricos não puderam ser tidos em conta desde o início do desenvolvimento do medicamento.

Embora o Regulamento Pediátrico tenha gerado novas autorizações, que incluem indicações pediátricas, o instrumento regulamentar é recente e será necessário esperar pelo menos uma década para se poderem avaliar devidamente os seus resultados. Em termos de formas farmacêuticas, porém, já são visíveis os impactos positivos.

Nesse contexto, fizeram-se ouvir algumas críticas de que o Regulamento não conseguirá assegurar avanços decisivos em áreas particularmente necessitadas do ponto de vista pediátrico, como a oncologia pediátrica. Este argumento está relacionado com o facto de a maioria dos planos de investigação pediátrica ter como ponto de partida um programa de investigação e desenvolvimento em curso relativo a um medicamento para adultos. A consequência inerente a uma tal abordagem é esses medicamentos visarem principalmente as patologias dos adultos. São desenvolvidos em domínios em que há uma necessidade (ou um mercado) na população adulta e as necessidades dessa população não correspondem forçosamente às da população pediátrica.

Além disso, o Regulamento concede isenções das suas obrigações sempre que a doença ou patologia a que o medicamento em questão se destina ocorra apenas na população adulta. Esta abordagem legislativa gera atritos no caso das doenças específicas e exclusivas das crianças. Limita igualmente os poderes e as possibilidades do Comité Pediátrico, quando revê e aprova um plano de investigação pediátrica, no que respeita ao âmbito dos estudos que pode exigir

aos requerentes após uma avaliação objetiva e cientificamente fundamentada do composto em causa[19].

Estes limites e restrições devem ser tidos em conta ao avaliar o impacto que o Regulamento poderá produzir. Além disso, o efeito de instrumentos como o Regulamento relativo aos medicamentos órfãos deve ser tomado em consideração, uma vez que, por exemplo, todos os cancros pediátricos são doenças raras e estão abrangidos pelo quadro político da UE relativo a tais doenças.

Globalmente, as realizações destacadas no capítulo 4 do presente relatório e o número de medicamentos com novas indicações pediátricas mostram que há alguns sinais animadores após este período de cinco anos, mas ainda é demasiado cedo para obter respostas exaustivas.

5.2. O conceito PUMA: uma desilusão

O Regulamento Pediátrico introduziu um novo tipo de autorização de introdução no mercado: a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (PUMA). Como incentivo para a realização de estudos sobre a potencial utilização pediátrica de medicamentos não patenteados que tenham sido autorizados para os adultos, esta autorização de introdução no mercado oferece 8 anos de exclusividade dos dados e 10 anos de exclusividade de comercialização a qualquer novo medicamento não patenteado exclusivamente desenvolvido para ser usado na população pediátrica. Deste modo, o objetivo principal do conceito PUMA é estimular a investigação de medicamentos existentes. Este sistema recebeu apoio financeiro da União através dos Programas-Quadro de Investigação e Desenvolvimento Tecnológico da UE.

No entanto, até à data, só foi concedida uma PUMA, estando alguns projetos em preparação.

Nem a indústria nem as redes académicas aproveitaram esta oportunidade tão plenamente como o Regulamento pretendia. Afigura-se que o incentivo da exclusividade dos dados e de comercialização não resulta para estes medicamentos, ou pelo menos que as oportunidades de mercado neste setor são consideradas insuficientes para compensar os riscos económicos inerentes ao desenvolvimento farmacêutico. Os investigadores não realizam ensaios com medicamentos que já estejam no mercado há vários anos. As empresas parecem recear que a exclusividade de comercialização não impeça os médicos de continuarem a utilizar medicamentos concorrentes, menos dispendiosos, com o mesmo princípio ativo, para indicações não contempladas no rótulo, ou que o medicamento seja substituído, a nível das farmácias, por formas para adultos mais baratas. Além disso, as regras de fixação de preços e de reembolso existentes nos Estados-Membros não permitem, muitas vezes, que a investigação adicional necessária para obter a PUMA seja recompensada nas negociações de preços[20].

Neste contexto, o conceito PUMA não tem conseguido corresponder às expectativas iniciais.

A EMA aceitará, futuramente, planos de investigação pediátrica relativos a PUMA que apenas abranjam determinadas faixas etárias e não a população pediátrica na sua totalidade. Poder-se-ão neutralizar, assim, algumas das reservas que atualmente impedem o conceito PUMA de obter maior aceitação.

---

19 Processo T-52/09 *Nycomed* contra *EMA*, ainda não publicado.

20 Ver resultados da consulta pública realizada pela Comissão em preparação do presente relatório.

5.3. Ausência de impacto no desenvolvimento de medicamentos para adultos

Os estudos prévios à adoção do Regulamento sugeriram um risco teórico de os requisitos relativos à investigação em crianças atrasarem o processo global de desenvolvimento dos medicamentos[21]. O Regulamento enfrentou este risco diretamente. A fim de evitar que a autorização de medicamentos para outras populações sofra atrasos, permite que se concedam diferimentos em relação ao início ou à conclusão de algumas ou de todas as medidas constantes de um plano de investigação pediátrica.

A experiência mostra que o diferimento é muito utilizado, o que indica um risco mínimo de atraso no tratamento dos pedidos relativos aos medicamentos para adultos. Houve alguns problemas de transição nos casos em que o programa para adultos já estava instituído quando o Regulamento entrou em vigor, mas essas questões parecem ter sido resolvidas.

Uma preocupação inicialmente levantada foi a de que algumas empresas mostrassem relutância em desenvolver novas indicações, formas farmacêuticas e vias de administração em pequenos mercados e para medicamentos com baixas vendas, por não quererem ficar vinculadas à obrigação pediátrica prevista no artigo 8.º do Regulamento. Contudo, não há indícios desse efeito. Além disso, também se pode argumentar que o incentivo de uma possível prorrogação do CCP por seis meses serviu para o contrabalançar, ao levar as empresas a examinarem mais atentamente os benefícios de uma extensão de linha, tendo em conta o valor económico da recompensa pediátrica.

Ainda assim, as partes interessadas da indústria afirmam que, em casos raros, o desenvolvimento de novos medicamentos foi atrasado ou abandonado na expectativa ou em consequência dos custos e requisitos adicionais associados ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Globalmente, não existe, todavia, qualquer indício de que o Regulamento tenha um impacto negativo considerável nos medicamentos destinados a outras populações.

Pelo contrário, há alguns receios de que os requisitos previstos no Regulamento possam causar atrasos na autorização dos medicamentos com indicações exclusivamente pediátricas, visto aumentarem a complexidade do processo de I&D e regulamentar dos medicamentos que já são especificamente destinados à população pediátrica. O valor acrescentado da apresentação de um plano de investigação pediátrica nestes casos será avaliado de forma mais aprofundada no relatório de 2017.

5.4. Colher os benefícios da informação existente

Antes da adoção do Regulamento Pediátrico, houve grande especulação sobre o número de estudos que seriam apresentados pelas empresas farmacêuticas nos termos dos artigos 45.º e 46.º. O facto de as autoridades competentes terem recebido mais de 18 000 estudos é revelador do considerável volume de informação pediátrica que existia a nível das empresas.

É certo que nem todas as informações apresentadas cumpriam os atuais requisitos aplicáveis aos dados científicos e à investigação clínica, e que o processo de partilha do trabalho de avaliação das informações é bastante longo e exige muitos recursos.

[21] Ver Documento de Trabalho dos Serviços da Comissão. Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.º 1768/92, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.º 726/2004. Avaliação de impacto exaustiva (COM/2004/599/F).

Mesmo assim, em comparação com o conceito PUMA, este sistema obteve maiores êxitos em termos de resultados e no que respeita à recomendação e introdução de alterações nos resumos das características de medicamentos autorizados. Na sua consulta pública, a Comissão afirmou que os artigos 45.º e 46.º eram as «joias ocultas» do Regulamento.

Um entrave que ainda subsiste, porém, é a relutância demonstrada pelos titulares de autorizações de introdução no mercado em atualizarem voluntariamente o resumo das características dos medicamentos. Dito isto, o Regulamento contém mecanismos para vencer essa relutância, uma vez que confere poderes às autoridades competentes para atualizarem diretamente o resumo e alterarem a autorização de introdução no mercado em conformidade. Além disso, nos termos do artigo 23.º da Diretiva 2001/83/CE[22] e do artigo 16.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004[23], os titulares da autorização de introdução no mercado têm de assegurar que as informações relativas aos medicamentos são permanentemente atualizadas de acordo com a evolução dos conhecimentos científicos. Embora se deva dar preferência às abordagens assentes na cooperação, poderá ser necessário recorrer a instrumentos de execução se as empresas não ultrapassarem as suas reservas.

Globalmente, os requisitos dos artigos 45.º e 46.º têm constituído um instrumento eficiente e adequado para recolher e avaliar os estudos pediátricos existentes.

5.5. Ensaios clínicos em crianças

É consensual que o Regulamento Pediátrico levará à realização de um maior número de ensaios clínicos em crianças, mas que os seus objetivos devem ser atingidos sem as sujeitar a ensaios clínicos desnecessários.

Os subgrupos etários pediátricos mais jovens, incluindo os recém-nascidos, são particularmente sensíveis. Conciliar as suas necessidades terapêuticas com a vulnerabilidade que os caracteriza, ao analisar e decidir sobre a adequação de determinados ensaios clínicos ou os contextos específicos dos estudos nesses subgrupos, será um desafio constante. Daí os contínuos esforços envidados para explorar meios alternativos como, por exemplo, o recurso a técnicas de extrapolação, modelização e simulação para reduzir ao máximo o número de participantes nos estudos. O Comité Pediátrico está a contribuir ativamente para facilitar o desenvolvimento e a utilização desses meios, incluindo a conceção não convencional dos ensaios.

Outro desafio consiste em saber como evitar uma duplicação dos ensaios relativos a diferentes planos de investigação pediátrica apresentados por diversos requerentes. As empresas que iniciam o desenvolvimento de medicamentos em áreas semelhantes podem ser obrigadas pelo plano de investigação pediátrica aprovado a realizar estudos em contextos semelhantes. Embora as abordagens de colaboração entre empresas sejam muito desejáveis e já se tenham verificado, em raras ocasiões, são difíceis de conciliar com a compreensível relutância das empresas em partilhar dados com a concorrência nas fases iniciais de desenvolvimento dos medicamentos e em participar em comparações diretas. Esta situação poderá levar as

[22] 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, JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

[23] 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 e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

empresas a competirem na procura de investigadores e participantes nos estudos, bem como a duplicarem ensaios que são desnecessários do ponto de vista científico e ético.

O Comité Pediátrico pode dispensar a aplicação dos requisitos de ensaio pediátricos se o medicamento em questão não apresentar um benefício terapêutico significativo em relação aos tratamentos pediátricos existentes, incluindo depois de o medicamento ser autorizado (artigo 11.º). No entanto, esta opção não oferece qualquer solução para as fases iniciais de desenvolvimento dos medicamentos, em que o Comité deve garantir a igualdade de tratamento e a não discriminação.

A solução para evitar esses ensaios desnecessários é a transparência no que respeita aos ensaios em curso e já concluídos. Esta situação continua a ser acompanhada.

Por último, é do interesse da UE que os ensaios pediátricos decorrentes dos planos de investigação pediátrica sejam realizados no seu território. Isto prende-se menos com as normas a que os ensaios têm de obedecer, uma vez que os ensaios clínicos realizados no exterior da União devem cumprir os requisitos éticos e científicos previstos nas suas disposições respeitantes aos ensaios clínicos[24], do que com o facto de os estudos efetuados no território da UE poderem proporcionar aos doentes que nele residam um acesso mais rápido a medicamentos inovadores. Até agora, não existem dados suficientes sobre o rácio entre os ensaios pediátricos realizados na União e fora dela. No entanto, a melhoria das funcionalidades da base de dados EudraCT deverá permitir que em 2017 existam mais dados disponíveis para o segundo relatório.

5.6. Divulgação — fazer chegar as novas informações aos doentes e aos profissionais de saúde

O êxito do Regulamento depende não só da recolha de dados sobre o uso de um medicamento específico na população pediátrica, mas também da comunicação adequada desses dados aos pediatras e da utilização que estes lhes deem no seu trabalho diário em benefício dos doentes.

Neste aspeto, alguns estudos publicados na literatura médica sugerem que os profissionais de saúde não reconhecem a real dimensão da prescrição a crianças de medicamentos não homologados para uso pediátrico. Alegam ainda que é frequente os hábitos de prescrição desses profissionais serem muito mais influenciados pela experiência pessoal do que pela informação cientificamente fundamentada ao dispor da medicina pediátrica[25].

É possível que estes estudos, ao fazerem generalizações, não tenham tido em conta a heterogeneidade dos profissionais de saúde, cuja recetividade varia muito em função do contexto em que trabalham e da sua área de especialização específica. Contudo, essas observações podem indicar um importante entrave à consecução do objetivo do Regulamento Pediátrico.

As autoridades nacionais competentes, bem como as organizações de profissionais da saúde, parecem estar particularmente aptas a analisar a melhor forma de assegurar um fluxo de informação adequado. Alguns Estados-Membros já adotaram vários instrumentos para

---

[24] Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, JO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

[25] Relatório quinquenal à Comissão Europeia (ver nota de rodapé 3), página 41.

comunicar de forma eficaz e eficiente com os profissionais de saúde, designadamente através de reuniões regulares, sistemas de distribuição de informações através da internet ou formulários nacionais.

5.7. Serão os encargos superiores às recompensas?

Não subsistem dúvidas de que o Regulamento Pediátrico impõe consideráveis encargos adicionais às empresas farmacêuticas em virtude das suas obrigações relativas à investigação de medicamentos para uso pediátrico. Contudo, esta abordagem teve de ser adotada porque as forças de mercado não foram, por si só, suficientes para estimular uma investigação adequada.

O Regulamento exige que as empresas apresentem planos de investigação pediátrica numa fase inicial de desenvolvimento dos medicamentos. No entanto, a investigação sobre algumas substâncias ativas pode ser suspensa em fases posteriores, se os novos estudos não demonstrarem que o medicamento tem potencial em termos de segurança e eficácia. Para cada medicamento autorizado muitos há que ficam pelo caminho.

Por conseguinte, nem todos os planos de investigação pediátrica aprovados são concluídos, uma vez que as empresas podem decidir suspender o desenvolvimento do medicamento para adultos correspondente. Ainda é demasiado cedo para obter estatísticas fiáveis que mostrem o rácio entre os planos de investigação pediátrica concluídos e não concluídos, mas no contexto atual nem todos os planos aprovados virão a produzir um medicamento aprovado com uma indicação pediátrica.

Em termos de resultados, isto implica alguns esforços desnecessários de compilação e seleção dos planos de investigação pediátrica. É necessário continuar a analisar em que medida esses esforços são compensados pelo benefício de uma apresentação precoce dos planos, que garanta uma boa integração do desenvolvimento para uso pediátrico no desenvolvimento global do medicamento.

Outro motivo de preocupação é o elevado número de alterações introduzidas nos planos de investigação pediátrica. Os dados existentes parecem indicar que quase todos os planos têm de ser alterados pelo menos uma vez. Em termos conceptuais, isto não causa surpresa, dada a apresentação precoce dos planos de investigação pediátrica, a duração do desenvolvimento de medicamentos para as populações adulta e pediátrica e a grande quantidade de deferimentos concedidos. Um plano de investigação e desenvolvimento tem de ser, frequentemente, adaptado ou alterado para ter em conta os resultados iniciais. Os problemas de recrutamento ou as eventuais alterações à conceção dos ensaios também podem suscitar alterações. Embora se reconheça que a introdução de alterações ou modificações substanciais nos planos deve ser discutida com o Comité Pediátrico, esse dever já é menos evidente no caso das pequenas alterações. Neste contexto, o nível de pormenor exigido pela EMA tem sido repetidamente criticado. Nos últimos cinco anos, a EMA e o seu Comité Pediátrico esforçaram-se por introduzir alguma flexibilidade no plano, de modo a permitir alguma margem de manobra que tenha em conta as incertezas relativas a certos parâmetros dos ensaios.

Em todo o caso, a Comissão tenciona rever a sua Comunicação sobre o formato e o conteúdo dos pedidos de aprovação ou alteração de um plano de investigação pediátrica, a fim de ter em conta a experiência adquirida, nomeadamente no que respeita ao grande número de pedidos de alteração.

Um aspeto positivo é o facto de as empresas estarem a candidatar-se às recompensas estabelecidas pelo Regulamento, principalmente à prorrogação de seis meses do certificado

complementar de proteção, as quais foram introduzidas para compensar os encargos adicionais. O valor económico da recompensa depende do volume de negócios do medicamento em questão. No caso dos medicamentos muito utilizados o montante pode ser considerável, ao passo que para os medicamentos de nicho o efeito é pequeno.

O relatório de 2017 incluirá uma avaliação aprofundada do impacto económico a fim de se retirar conclusões sobre o equilíbrio entre os encargos e as recompensas, e os benefícios para a saúde pública.

6. PERSPETIVAS FUTURAS: UM FINAL DE CONTO DE FADAS?

«Melhores Medicamentos para as Crianças — do Conceito à Realidade» é o título do presente relatório. Os leitores podem sugerir que, atendendo à avaliação que precede, seria mais adequado acrescentar-lhe um ponto de interrogação. Claro que ainda é demasiado cedo para fazer uma afirmação categórica. Apesar da experiência de mais de cinco anos de aplicação do Regulamento, o seu verdadeiro impacto na saúde infantil só ficará visível com a passagem do tempo, à medida que a experiência se for acumulando a longo prazo.

No entanto, há sinais animadores. O desenvolvimento de medicamentos pediátricos passou a estar mais integrado no desenvolvimento global de medicamentos na UE. Vários medicamentos novos, com indicações pediátricas e formas farmacêuticas adequadas a essas faixas etárias, foram autorizados e colocados à disposição dos doentes. O elevado número de planos de investigação pediátrica aprovados indica que há outros medicamentos em preparação.

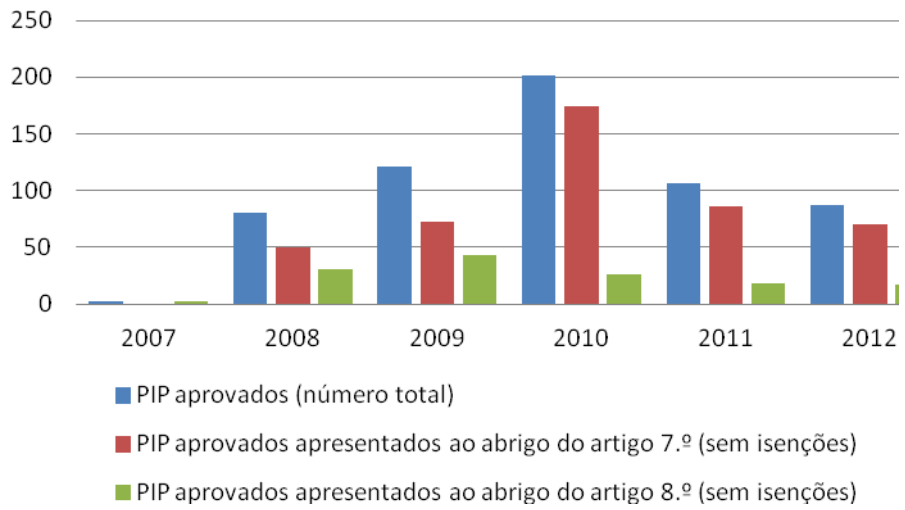
Importa recordar, todavia, que seria errado esperar que o Regulamento conseguisse resolver todos os problemas. Ele é apenas um importante catalisador para melhorar a situação dos doentes mais jovens.

Por último, também se observaram debilidades e insuficiências nos últimos cinco anos. O seu impacto no desempenho global do Regulamento tem de ser acompanhado de perto. Com base nas medidas acima descritas, a Comissão tenciona melhorar a atual aplicação, em conjunto com a EMA.

Mesmo que a realidade ainda não proporcione melhores medicamentos para as crianças, todas as partes envolvidas devem ter a ambição de que este documento legislativo beneficie efetivamente as crianças, de modo a que no relatório de 2017 se discuta não a inclusão de um ponto de interrogação no título do relatório, mas sim a colocação, nesse título, de um ponto de exclamação!

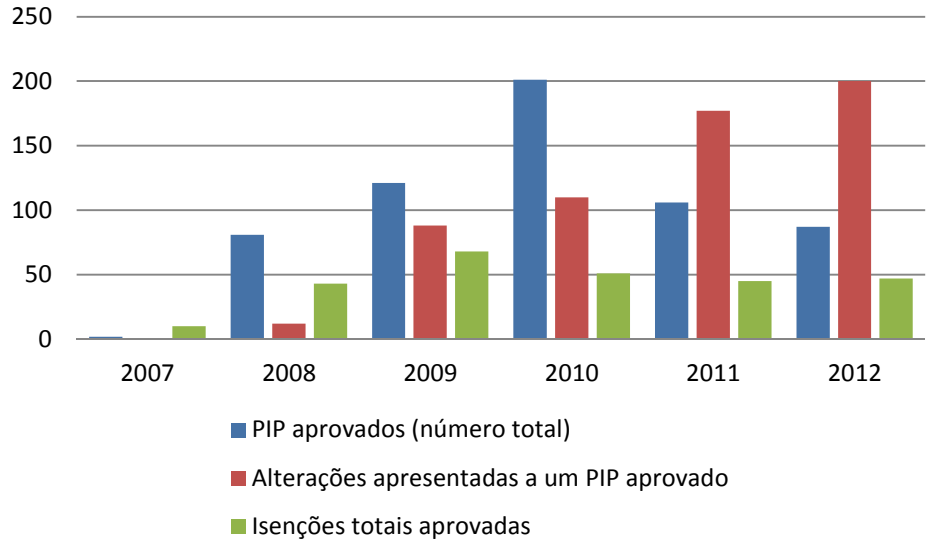
ANEXO I — Figuras e Quadros

Quadro 1: Planos de investigação pediátrica (PIP) aprovados 2007-2012



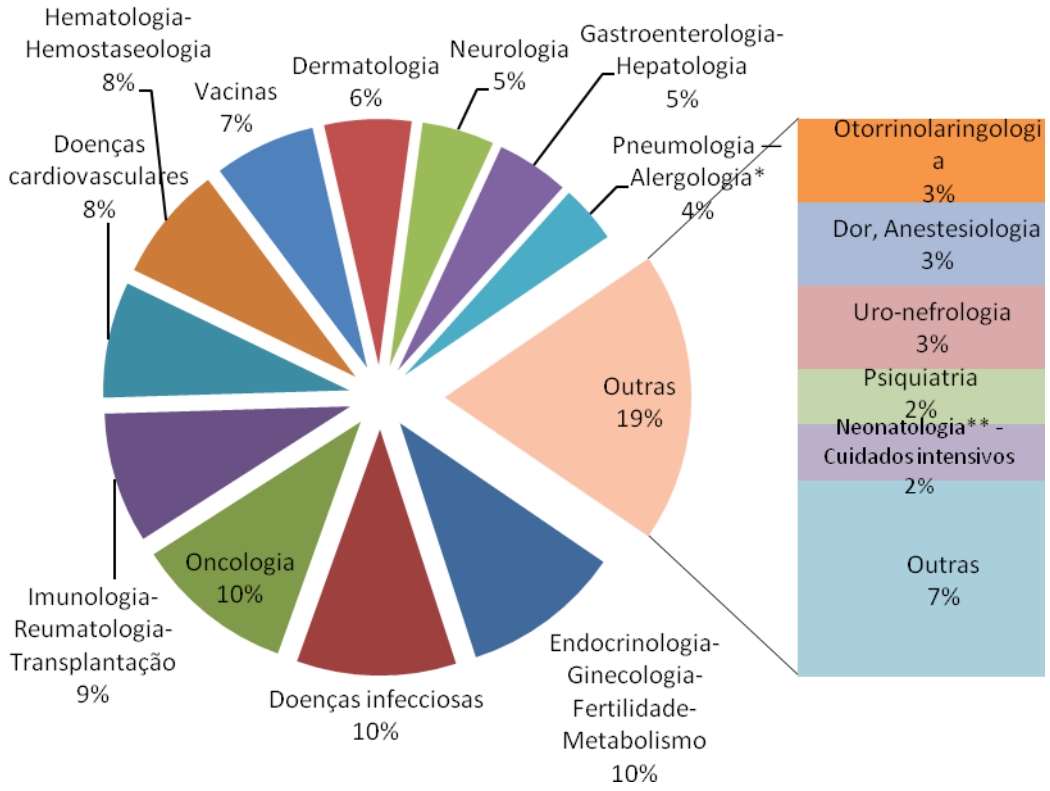
Fonte: Base de dados pediátrica da EMA. Os valores relativos aos PIP aprovados correspondem às decisões da EMA.

Quadro 2: Planos de investigação pediátrica (PIP) aprovados em comparação com as isenções totais e as alterações 2007-2012



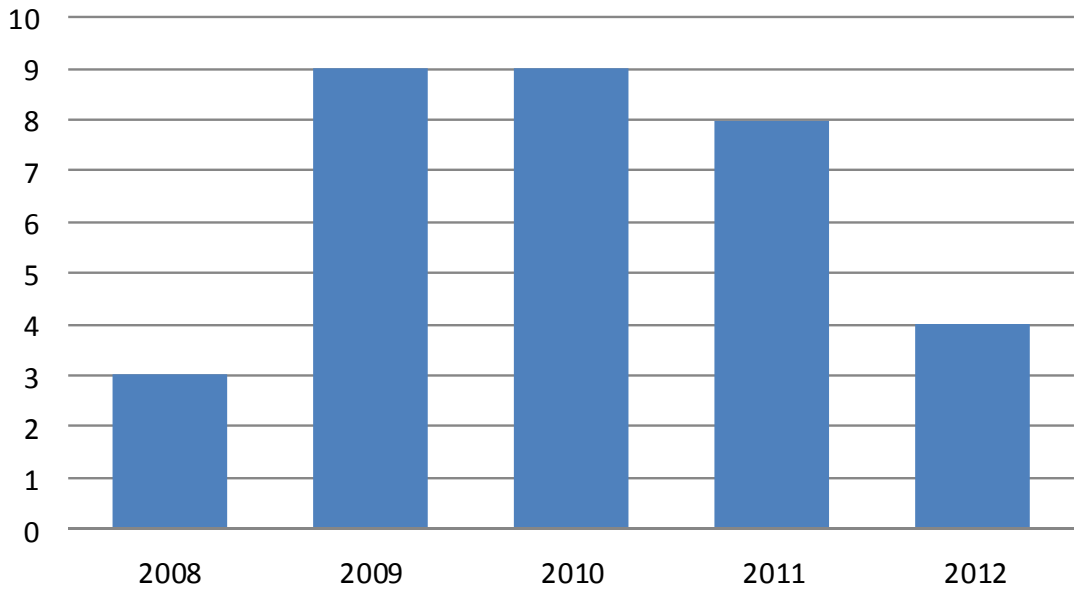
Fonte: Base de dados pediátrica da EMA. Os valores relativos aos PIP aprovados e às isenções correspondem às decisões da EMA.

Quadro 3: Áreas terapêuticas visadas pelos planos de investigação pediátrica (2007-2011)



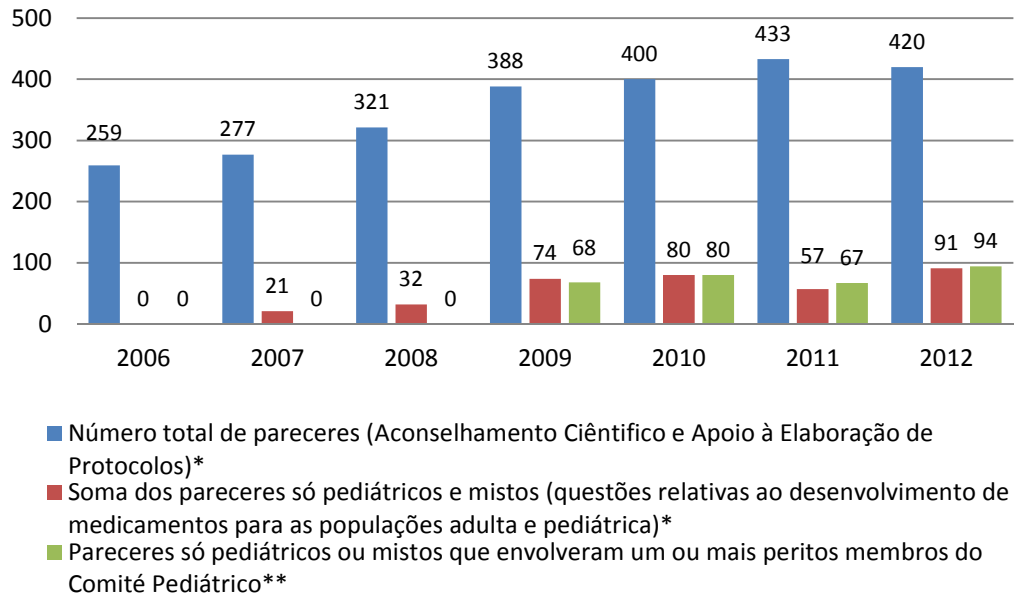
Fonte: Base de dados pediátrica da EMA. * Exceto alergénios. ** Pedidos exclusivamente referentes ao uso em recém-nascidos.

Quadro 4: Número de pareceres sobre o cumprimento adotados pelo Comité Pediátrico por ano



Fonte: Base de dados pediátrica da EMA.

Quadro 5: Aconselhamento científico e apoio à elaboração de protocolos, incluindo medidas de acompanhamento (prestados pelo Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico da EMA e pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano, por ano)



Fonte: Base de dados pediátrica da EMA. * Ano da carta de parecer. ** Ano de início do procedimento.

Quadro 6: Ensaios clínicos pediátricos por ano de autorização

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ensaios pediátricos (número)	254	316	355	342	404	379	334	332
Ensaios pediátricos incluídos num PIP aprovado*					1	3	7	76
Percentagem de ensaios pediátricos incluídos num PIP aprovado, no número total de ensaios pediátricos*	1	0	1	2	4	8	23 %	23 %
Número total de ensaios (adultos e/ou crianças)	3 350	3 979	4 749	4 512	4 445	4 026	3 809	3 698
Percentagem de ensaios pediátricos no número total de ensaios	8	8	7	8	9	10 %	9	9 %

Fonte: EudraCT Data Warehouse, utilizando um questionário predefinido em 6 de março de 2013 e contabilizando apenas o primeiro ensaio autorizado, caso haja mais de um Estado-Membro envolvido.

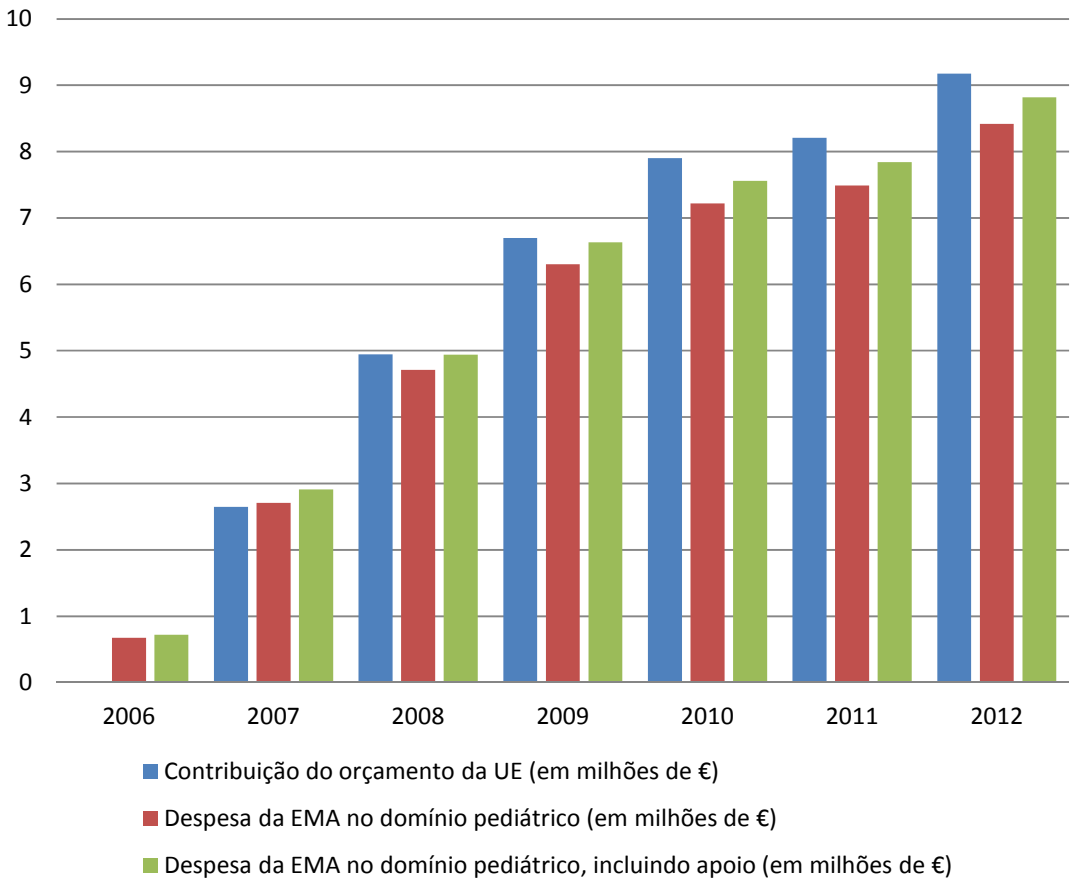
* Esta informação parcial exige que os promotores utilizem um formulário de Pedido de Ensaio Clínico que só ficou disponível em novembro de 2009, para ser utilizado com a versão 8 da EudraCT (disponível a partir de 2011).

Quadro 7: Número de crianças participantes em ensaios clínicos

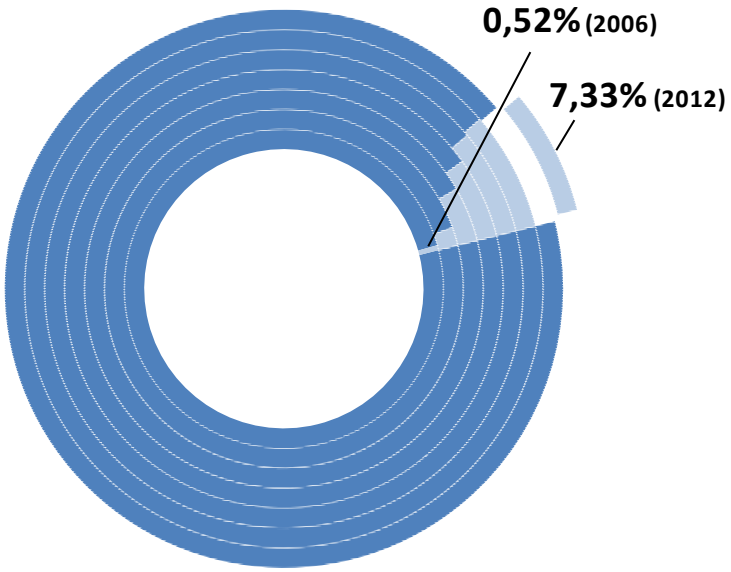
Número de participantes	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Recém-nascidos prematuros				207	82	2 281	1 712
Recém-nascidos				64	169	1 105	1 172
Lactentes e crianças de primeira infância	330	21	20	59	351	2 788	3 141
Crianças	2 142	181	200	2 230	2 055	10 325	20 677
Adolescentes	368	111	205	1 577	2 861	9 054	13 193
Total	**2 840**	**313**	**430**	**4 137**	**5 517**	**25 553**	**39 895**
Referência: número de ensaios pediátricos	316	355	342	404	379	334	332

Fonte: EudraCT Data Warehouse utilizando um questionário predefinido em 6 de março de 2013, alterado pela exclusão de estudos relativos aos «medicamentos imunológicos»

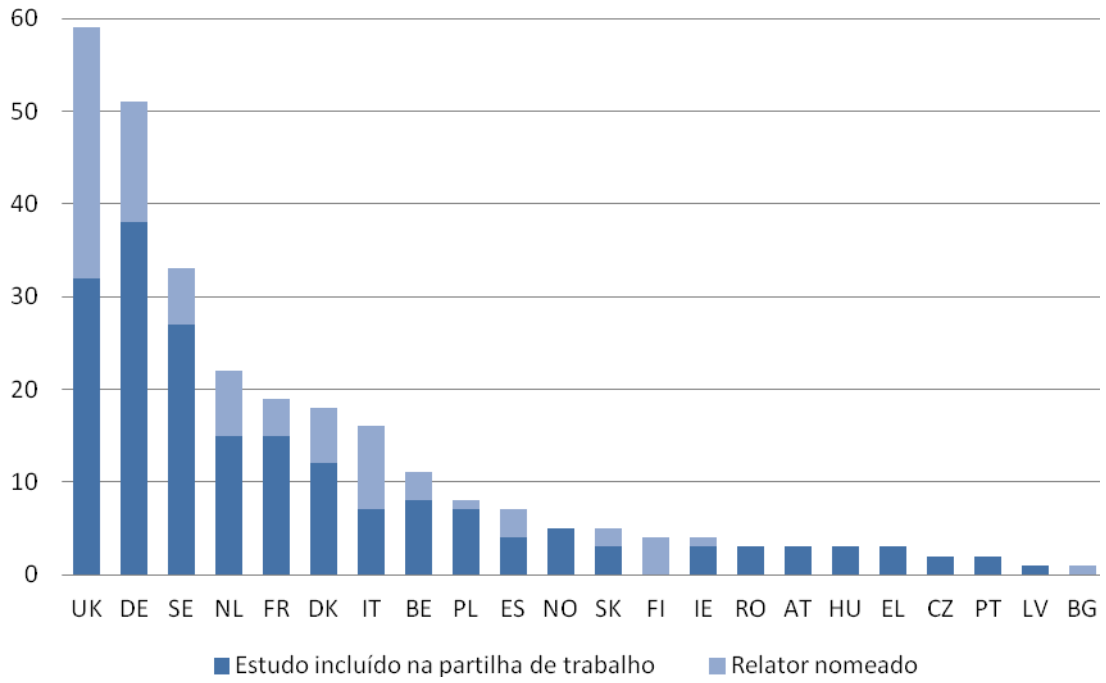
Quadro 8: Contribuição do orçamento da UE para o Regulamento Pediátrico e a despesa da EMA



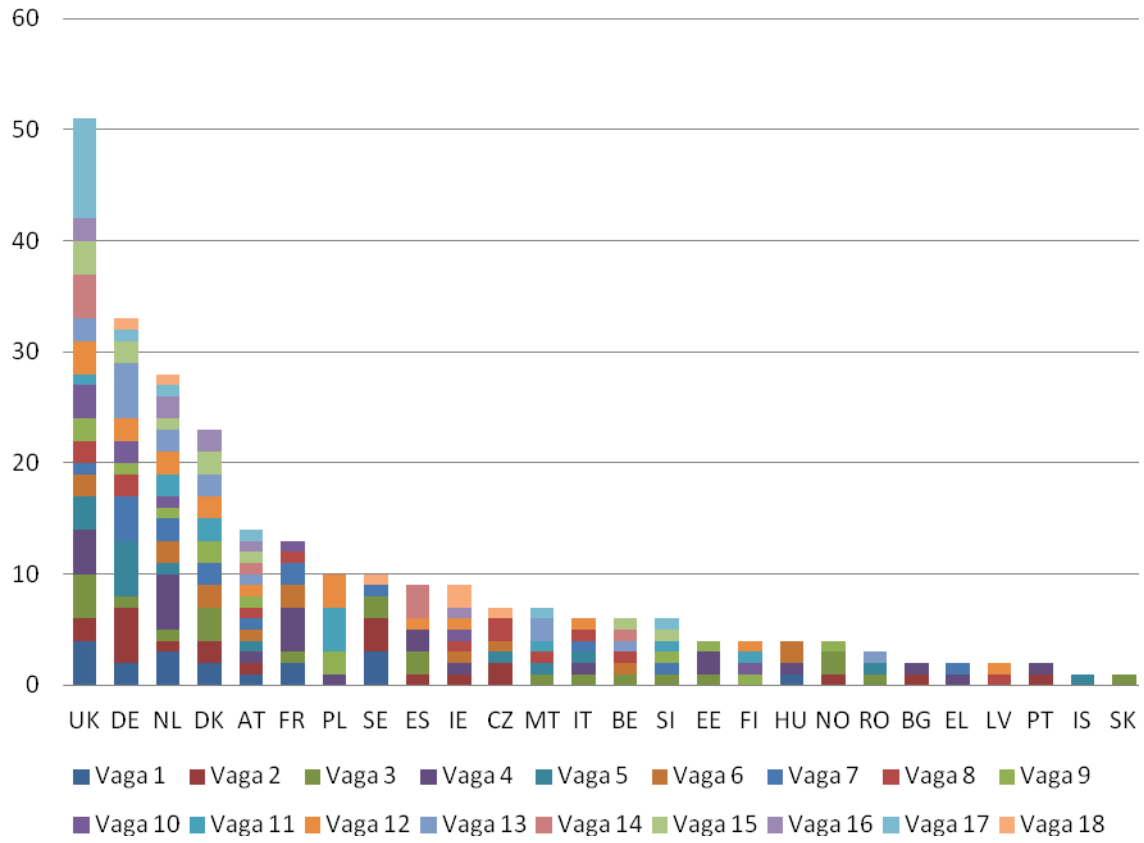
Quadro 9: Percentagem dos recursos humanos da Agência Europeia de Medicamentos que trabalharam no domínio pediátrico entre 2006 (círculo interior) e 2012 (círculo exterior)



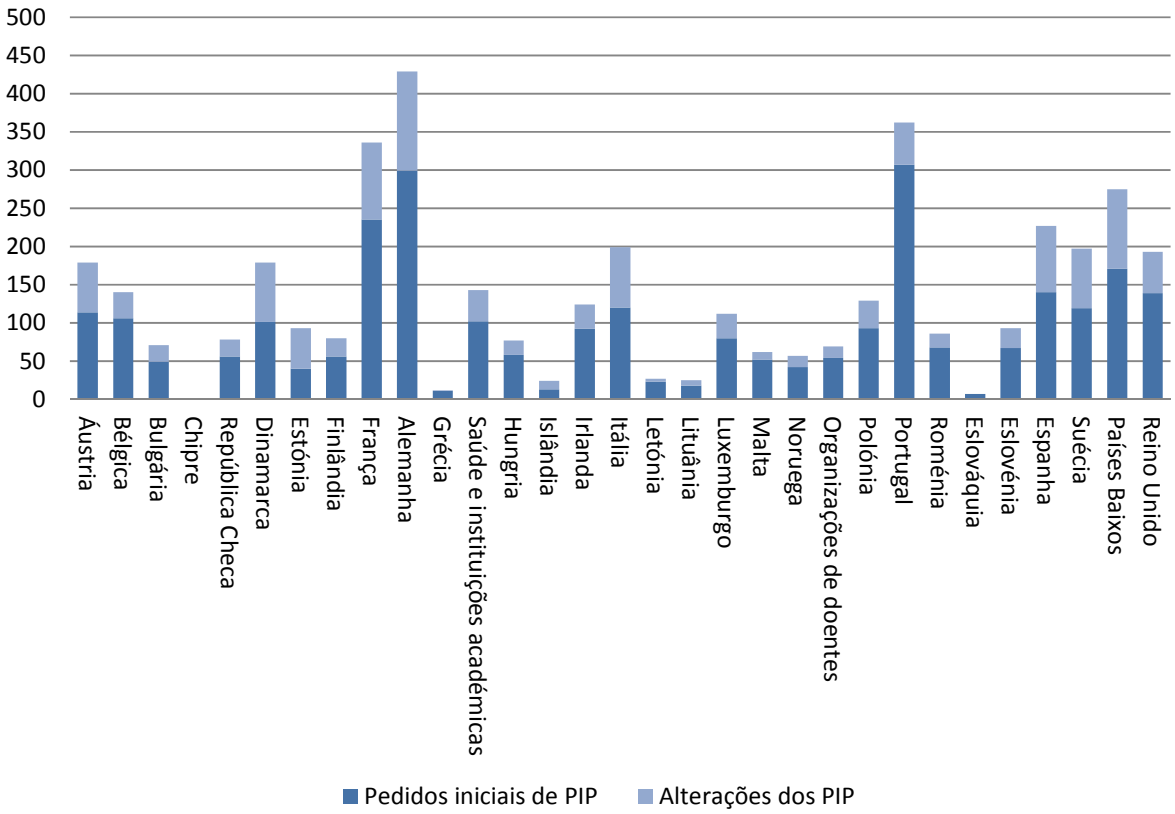
Quadro 10: Estados-Membros relatores para a avaliação dos estudos apresentados nos termos do artigo 46.º (procedimentos de partilha de trabalho pediátrico)



Quadro 11: Estados-Membros relatores para a avaliação dos estudos apresentados nos termos do artigo 45.º (procedimentos de partilha de trabalho pediátrico)



Quadro 12: Estados-Membros relatores/avaliadores interpares nos procedimentos do Comité Pediátrico da EMA (PIP inicial /isenção ou alteração de um PIP aprovado)



ANEXO II — Inventário pormenorizado dos medicamentos para uso pediátrico autorizados ao abrigo do procedimento centralizado desde a entrada em vigor do Regulamento Pediátrico

Quadro 13: Medicamentos autorizados ao abrigo do procedimento centralizado desde 2007, que incluem uma indicação pediátrica

Substância(s) ativa(s)	Nome comercial	Ano da autorização	Exigência de cumprimento do Regulamento Pediátrico aquando da primeira autorização?	Indicação só para uso pediátrico ou «misto» (populações adulta e pediátrica)?
Retapamulina	Altargo	2007	Não	Misto
Nelarabina	Atriance	2007	Não	Misto
Vacina contra o papilomavírus humano [tipos 16, 18]	Cervarix	2007	Não	Misto
Hidroxocobalamina	Cyanokit	2007	Não	Misto
Idursulfase	Elaprase	2007	Não	Misto
Gadoversetamida	Optimark	2007	Não	Misto
Betaína anidra	Cystadane	2007	Não	Misto
Astiripentol	Diacomit	2007	Não	Só pediátrico
Mecasermina	Increlex	2007	Não	Só pediátrico
Rufinamida	Inovelon	2007	Não	Misto
Hidroxicarbamida	Siklos	2007	Não	Misto
Imunoglobulina humana normal (ivig)	Flebogamma DIF	2007	Não	Misto
Furuoato de fluticasona	Avamys	2008	Não	Misto
Imunoglobulina humana normal	Privigen	2008	Não	Misto
Lacosamida	Vimpat	2008	Não	Misto

Substância(s) ativa(s)	Nome comercial	Ano da autorização	Exigência de cumprimento do Regulamento Pediátrico aquando da primeira autorização?	Indicação só para uso pediátrico ou «misto» (populações adulta e pediátrica)?
Micafungina	Mycamine	2008	Não	Misto
Sapropterina	Kuvan	2008	Não	Misto
Sugamadex	Bridion	2008	Não	Misto
Tocofersolano succinato de d-alfa-tocoferol-polietilenoglicol	Vedrop	2009	Não	Só pediátrico
Mifamurtida	Mepact	2009	Não	Misto
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	2009	Não	Misto
Tacrolimus	Modigraf	2009	Não	Misto
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)	Synflorix	2009	Não	Só pediátrico
Canacinumab	Ilaris (PIP ainda não concluído)	2009	Sim	Misto
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13 valente, adsorvida)	Prevenar 13 (PIP ainda não concluído)	2009	Sim	Só pediátrico
Vacina conjugada contra o meningococo dos serogrupos A, C, W135 e Y	Menveo	2010	Sim	Misto
Velaglucerase alfa	Vpriv (PIP ainda não concluído)	2010	Sim	Misto
Vacina contra a gripe (viva atenuada, nasal)	Fluenz (isenção)	2011	Sim	Só pediátrico
Inibidor de C1, humano	Cinryze (PIP ainda não concluído)	2011	Sim	Misto
Dihidroartemisinina / tetrafosfato de piperaquina	Eurartesim (PIP ainda não concluído)	2011	Sim	Misto
Midazolam	Buccolam	2011	Sim (PUMA)	Só pediátrico
Everolimus	Votubia (PIP ainda não concluído)	2011	Sim	Misto
Tobramicina	Tobi Podhaler (PIP ainda não concluído)	2011	Sim	Misto
Nomegestrol / estradiol	Ioa, Zoely	2011	Sim	Misto
Colistimetato de sódio	Colobreathe	2012	Sim	Misto
Mercaptopurina	Xaluprine	2012	Não	Misto
Catridecacog	NovoThirteen	2012	Sim	Misto
Efavirenz	Efavirenz Teva	2012	Não	Misto
Ivacaftor	Kalydeco	2012	Sim	Misto
Desloratadina	Desloratadine ratiopharm	2012	Não	Misto
Desloratadina	Desloratadine Actavis	2012	Não	Misto
Perampanel	Fycompa	2012	Sim	Misto

Quadro 14: Lista de medicamentos autorizados ao abrigo do procedimento centralizado cuja indicação terapêutica foi alargada ou alterada para a população pediátrica

Substância(s) ativa(s)	Nome comercial	Data	Objeto da extensão
Levetiracetam	Keppra	2007/ 2009	Extensão da indicação para incluir a terapia adjuvante no tratamento de crises generalizadas tónico-clónicas primárias em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática; Extensão da indicação para incluir a terapia adjuvante de crises parciais com ou sem generalização secundária em doentes de 1 mês a menos de 4 anos de idade
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)	Prevenar	2007	Extensão da indicação para incluir novas informações relativas à eficácia contra doenças causadas pelos serótipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F de *Streptococcus pneumoniae* na otite média; Extensão da indicação da imunização ativa contra a pneumonia bacteriémica para a imunização ativa contra a pneumonia
Infliximab	Remicade	2007	Extensão da indicação para incluir o tratamento da doença de Crohn grave ativa em crianças dos 6 aos 17 anos de idade
Darbepoetina alfa	Aranesp	2007	Extensão da indicação para doentes com insuficiência renal crónica, que restringia a administração do Nespo a doentes pediátricos com 11 anos de idade ou mais
Fosamprenavir	Telzir	2007	Extensão da indicação do Telzir em associação com o ritonavir e com outros medicamentos antivíricos para o tratamento de doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) a fim de incluir as populações pediátricas
Lamivudina / zidovudina	Combivir	2007	Extensão da indicação para incluir os doentes pediátricos e substituição dos comprimidos revestidos por película por comprimidos revestidos por película com ranhura
Desloratadina	Aerius	2007	Extensão da indicação de «urticária crónica idiopática» para «urticária»
Insulina glulisina	Apidra	2007	Extensão da indicação para incluir crianças com 6 anos de idade ou mais, com base nos resultados de dois estudos pediátricos
Vacina contra o papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16, 18] (recombinante, adsorvida)	Gardasil	2008	Extensão da indicação para incluir a prevenção de lesões displásicas vaginais de alto grau (VaIN 2/3)
Adalimumab	Humira	2008/ 2011	Extensão da indicação para incluir o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa em adolescentes entre os 13 e os 17 anos de idade; Extensão da indicação para incluir o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa na população pediátrica entre os 4 e os 12 anos de idade.
Caspofungina	Cancidas	2008	Extensão da indicação para incluir a população pediátrica
Etanercept	Enbrel	2008/ 2011	Extensão da indicação para incluir o tratamento da psoríase em placas crónica grave em crianças e adolescentes, a partir dos 6 anos de idade, que não estejam adequadamente controlados por outras terapias sistémicas e fototerapias, ou sejam intolerantes às mesmas; Extensão da indicação de modo a incluir o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular

Substância(s) ativa(s)	Nome comercial	Data	Objeto da extensão
			numa faixa etária mais baixa, de «a partir dos 4 anos de idade» para «a partir dos 2 anos de idade»
Miglustato	Zavesca	2009	Extensão da indicação para incluir o tratamento de manifestações neurológicas progressivas em doentes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick de tipo C
Tacrolimus	Protopic	2009	Extensão da indicação para «tratamento de manutenção» após a conclusão de um estudo em doentes adultos e outro em doentes pediátricos
Tipranavir	Aptivus	2009	Extensão da indicação para incluir o tratamento da infeção por VIH-1 em adolescentes com 12 ou mais anos de idade anteriormente tratados com vários medicamentos e cujo vírus é resistente a múltiplos inibidores da protease
Omalizumab	Xolair	2009	Extensão da indicação a crianças com mais de 6 e menos de 12 anos de idade como terapia adjuvante para melhorar o controlo da asma causada por alergia
Aripiprazol	Abilify	2009	Extensão da indicação para incluir o tratamento da esquizofrenia em adolescentes a partir dos 15 anos de idade
Peginterferão alfa-2b	PegIntron	2009	Extensão da indicação da associação terapêutica do peginterferão alfa-2b com a ribavirina para incluir o tratamento da população pediátrica
Ribavirina	Rebetol	2009	Extensão da indicação da associação terapêutica do peginterferão alfa-2b com a ribavirina para incluir o tratamento da população pediátrica
Abatacept	Orencia	2010	Extensão da indicação para incluir o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa moderada a grave em doentes pediátricos, a partir dos 6 anos de idade, que tenham tido uma resposta insuficiente a outros medicamentos, incluindo, pelo menos, um inibidor do FNT
Sulfato de atazanavir	Reyataz	2010	Extensão da indicação referente às cápsulas de Reyataz para incluir o tratamento de crianças e adolescentes infetados por VIH, a partir dos 6 anos de idade, em associação com outros medicamentos antivíricos
Vacina contra o sarampo, papeira e rubéola (viva)	M-M-RVAXPRO	2010	Extensão da indicação para incluir a administração a crianças saudáveis a partir dos 9 meses de idade
Óxido nítrico	Inomax	2011	Extensão da indicação para incluir o tratamento da hipertensão pulmonar durante ou depois de cirurgia cardíaca em crianças
Tenofovir disoproxil fumarato	Viread	2011	Alteração da indicação com base nos resultados de um estudo relativo à segurança e eficácia em adolescentes dos 12 aos 18 anos de idade que já tenham recebido outros tratamentos
Paliperidona	Invega	2011	Extensão da indicação para incluir o tratamento de sintomas psicóticos ou maníacos dos distúrbios esquizoafetivos.
Sildenafil	Revatio	2011	Extensão da indicação em doentes pediátricos entre 1 e 17 anos de idade com hipertensão arterial pulmonar
Imunoglobulina humana normal (ivig)	Kiovig	2011	Extensão da indicação para incluir o tratamento da neuropatia motora multifocal e da hipogamaglobulinemia em doentes submetidos a um transplante de células estaminais hematopoiéticas alogénicas em adultos e crianças
Tocilizumab	Roactemra	2011	Extensão da indicação para incluir o tratamento da

Substância(s) ativa(s)	Nome comercial	Data	Objeto da extensão
			artrite idiopática juvenil sistémica ativa em doentes a partir dos 2 anos, que não tenham respondido de forma adequada a terapias anteriores com AINE e corticosteróides sistémicos
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)	Synflorix	2011	Extensão da indicação para aumentar o limite máximo de idade dos lactentes e crianças de 2 para 5 anos
Insulina detemir	Levemir	2011	Extensão da indicação como terapia adjuvante do liraglutido; Extensão da indicação a crianças de idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos
Eculizumab	Soliris	2011	Extensão da indicação para incluir o síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Também foi adicionada uma recomendação complementar de vacinação e tratamento profilático com antibióticos na secção 4.2 para o tratamento do SHUa em adultos e crianças
Vacina contra o papilomavírus humano [tipos 16, 18] (recombinante, com adjuvante, adsorvida)	Cervarix	2011	Extensão da indicação às crianças com mais de 9 anos
Etanercept	Enbrel	2012	Extensão da indicação para a artrite idiopática juvenil de modo a incluir crianças e adolescentes com oligoartrite alargada a partir dos 2 anos de idade, crianças e adolescentes com artrite relacionada com entesite a partir dos 12 anos e crianças e adolescentes com artrite psoriática também a partir dos 12 anos
Vacina contra o sarampo, a papeira, a rubéola e a varicela (viva)	Proquad	2012	Extensão da faixa etária constante da indicação a crianças a partir dos 9 meses em circunstâncias especiais, ou seja, para controlo de surtos

Para um inventário mais pormenorizado, incluindo informações sobre os medicamentos autorizados a nível nacional e as novas vias de administração, ou as novas formas farmacêuticas, ver anexo II do «*5-year Report to the European Commission*» da EMA.

ANEXO III — Lista de projetos financiados

Lista de projetos relativos a medicamentos não protegidos por patentes financiados pela Comissão Europeia através do Programa-Quadro de Saúde da UE: área 4.2 resultados, convites à apresentação de propostas 2, 3, 4 e 5 para medicamentos não protegidos por patentes.

- HEALTH.2007-4.2-1 Adaptação de medicamentos não protegidos por patentes às necessidades específicas da população pediátrica.
- HEALTH.2009-4.2-1 Adaptação dos medicamentos não protegidos por patentes às necessidades específicas da população pediátrica.
- HEALTH.2010.4.2-1 Medicamentos não protegidos por patentes para crianças. FP7-HEALTH-2010-fase única.
- HEALTH.2010.4.2-2 Iniciativa pediátrica internacional. Rede de Excelência.
- HEALTH.2011.4.2-1 Ensaios clínicos de medicamentos não protegidos por patentes, tendo em vista o seu uso pediátrico, realizados por iniciativa dos próprios investigadores.

Quadro 15: Projetos relativos a medicamentos não protegidos por patentes financiados (iniciados até 1 de janeiro de 2012) e PIP aprovados, se disponíveis.

N.º	Acrónimo	Ano de início	Objetivos	PIP aprovado
1	KIEKIDS	2011	Desenvolver uma formulação pediátrica inovadora, adaptada à idade, flexível e segura da **etossuximida** para o tratamento da ausência epilética e da epilepsia mioclónica em crianças	ND
2	NEO-CIRC	2011	Fornecer dados sobre a segurança e a eficácia da **dobutamina**, realizar estudos pré-clínicos, desenvolver biomarcadores da hipotensão e adaptar uma formulação para recém-nascidos	EMEA-001262-PIP01-12
3	TAIN	2011	Desenvolver uma formulação neonatal da **hidrocortisona** para tratamento da insuficiência suprarrenal congénita e adquirida e para uso em oncologia (tumores cerebrais e leucemia)	EMEA-001283-PIP01-12
4	GRIP	2011	Aplicar uma matriz infraestrutural para estimular e facilitar o desenvolvimento e a utilização segura de medicamentos em crianças	ND
5	DEEP	2011	Avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica da **deferiprona** em crianças de idades compreendidas entre os 2 e os 10 anos, a fim de produzir um plano de investigação pediátrica aprovado utilizável para fins regulamentares	EMEA-001126-PIP01-10
6	TINN2	2011	Avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica da **azitromicina** contra a concentração de ureia no plasma e o diâmetro biparietal dos recém-nascidos	EMEA-001298-PIP01-12
7	HIP Trial	2010	Avaliar a eficácia, a segurança, a farmacocinética e a farmacodinâmica da **adrenalina** e da **dopamina** na gestão da hipotensão neonatal nos bebés prematuros,	ND / EMEA-001105-PIP01-10

N.º	Acrónimo	Ano de início	Objetivos	PIP aprovado
			além de desenvolver e adaptar uma formulação de ambas as substâncias adequada para recém-nascidos, com vista à apresentação de um pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico	
8	PERS	2010	Projeto centrado em duas indicações: o uso de **risperidona** em crianças e adolescentes com distúrbios comportamentais que não sejam deficientes mentais, e o uso de risperidona em adolescentes com esquizofrenia	EMEA-001034-PIP01-10
9	NeoMero	2010	Rede multicentros europeia para avaliar a farmacocinética, a segurança e a eficácia do **meropenem** no tratamento da sépsis e da meningite neonatais	EMEA-000898-PIP01-10
10	NEMO	2009	Avaliar a eficácia, a segurança, a farmacocinética, a farmacodinâmica, os mecanismos de ação da **bumetanida** nos ataques epiléticos neonatais, incluindo o efeito no desenvolvimento neurológico, e desenvolver e adaptar uma formulação da bumetanida adequada para os recém-nascidos, tendo em vista a apresentação de um pedido de autorização de introdução no mercado para uso pediátrico	ND
11	NEUROSIS	2009	Eficácia da **budesonida** na redução da displasia broncopulmonar	EMEA-001120-PIP01-10
12	EPOC	2009	Avaliar a farmacocinética e a farmacodinânica da **doxorrubicina**	ND
13	LOULLA & PHILLA	2008	Desenvolvimento de formulações líquidas orais de **metotrexato** e 6-**mercaptopurina** para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda pediátrica	ND / NA
14	NeoOpioid	2008	Comparar a **morfina** e o **fentanil** no alívio da dor de bebés prematuros	EMEA-000712-PIP01-09
15	O3K	2008	Formulações líquidas orais de **ciclofosfamida** e **temozolomida**	EMEA-000530-PIP02-11 / ND
16	TINN	2008	Visa avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica da **ciprofloxacina** e do **fluconazol** nos recém-nascidos	ND

ND ou NA = não disponível ou não aplicável

- HEALTH.2011.2.3.1-1 Ensaios clínicos de antibióticos não protegidos por patentes realizados por iniciativa dos próprios investigadores

Quadro 16: Ensaios clínicos de antibióticos não protegidos por patentes realizados por iniciativa dos próprios investigadores

N.º	Acrónimo	Ano de início	Objetivos	PIP aprovado
1	MAGICBULLET	2012	Otimização do tratamento da pneumonia associada ao ventilador com agentes antimicrobianos não protegidos por patentes	ND
2	AIDA	2011	Avaliação da eficácia clínica através de uma abordagem farmacocinética/farmacodinâmica para otimizar a eficácia e reduzir a resistência a antibióticos não protegidos por patentes.	ND

ND = não disponível