

Desenvolvimento de medicamentos em pediatria - Aprender com dez anos de regulamentação pediátrica nos EUA

Developing medicines for children - Learning from ten years of American paediatric regulation

Dinah Duarte¹

¹ Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Campo Grande 376 1700-024 Lisboa, Portugal.

Resumo

Existe actualmente uma necessidade crescente de investigação e desenvolvimento de medicamentos para crianças. Com a recente publicação pela Comissão Europeia do Regulamento de medicamentos para uso pediátrico, será obrigatória a apresentação de um “Plano de Investigação Pediátrico” (PIP) para todos os medicamentos que venham a ser introduzidos no mercado a partir de Junho de 2008.

As iniciativas nos EUA relativas ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos e o impacto destas medidas, iniciadas há precisamente uma década, colocam algumas questões: Quais as lições que aprendemos com a exclusividade pediátrica nos EUA? Que dados existem actualmente em relação à informação pediátrica nos medicamentos existentes no mercado?

Pretendeu-se analisar a informação relativa aos medicamentos pediátricos, publicada pela FDA e a sua utilização no delineamento de estratégias de melhoria da informação nos medicamentos pediátricos na União Europeia.

Palavras chave: Medicamentos para uso pediátrico, Crianças, Pediatria, União Europeia, Regulamentação de medicamentos, USA

Abstract

There is today a growing need to investigate and develop medicinal products for children.

According to the recent publication of the Regulation on medicinal products for paediatric use by the European Commission, the submission of a Paediatric Investigation Plan (PIP) will be mandatory for all medicinal products introduced in the market after June 2008.

The impact of American initiatives concerning the development of medicinal products, which started precisely one decade ago, raises some questions: Which lessons have we learned with the Paediatric Exclusivity in the USA? What is the currently existing data regarding paediatric information in marketed medicinal products?

We intend to analyse the information pertaining to paediatric medicinal products, published by the FDA and its use in planning strategies for the improvement of the information in paediatric medicines, in the European Union.

Key words: Medicines for paediatric use, Children, Pediatrics, European Union, Medicinal product regulation, USA.

Recebido em 15/10/2007

Aceite em 26/11/2007

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2008; (5) 1: 11-23

Versão electrónica: <http://revistasaude.ulusofona.pt>

Introdução

A maioria dos medicamentos é usada nas crianças para indicações terapêuticas diferentes das aprovadas durante a avaliação que antecede a entrada do medicamento no mercado (regime “off-label”).

Desde 1994 que a Food and Drug Administration (FDA) tenta resolver este problema¹.

Os regulamentos da FDA tiveram como efeito o aumento do número de medicamentos com ensaios clínicos pediátricos, e consequentemente dos medicamentos com indicação em crianças.

O desenvolvimento desta nova investigação em pediatria foi estimulado por dois instrumentos regulamentares conhecidos como a “Cláusula de Exclusividade Pediátrica” (Pediatric Exclusivity Provision) e a “Regra Pediátrica” (Pediatric Rule).

Ao longo dos anos, tem havido diversas tentativas regulamentares nos EUA, para obter mais informação relativa a medicamentos utilizados em crianças (Tabela 1).

Introduction

The majority of medicinal products are used in children for therapeutic indications different from those approved during the evaluation before the marketing of the medicinal product (of label regimen).

The Food and Drug Administration (FDA) has been trying to solve this problem since 1994¹.

FDA regulations have increased the number of medicinal products with paediatric clinical trials and, consequently, medicinal products with indication for children.

The development of this new paediatric investigation was stimulated by two regulatory instruments known as Paediatric Exclusivity Provision and Paediatric Rule.

Throughout the years there have been several regulatory attempts in the USA to gather more information about the medicinal products used in children (Table 1).

Tabela 1- Cronologia da regulamentação relacionada com a avaliação de medicamentos em crianças nos EUA - adaptado de Steinbrook^[4].

Table 1- Chronology of the regulation regarding the evaluation of medicinal products in children in the US adapted from Steinbrook^[4].

Dezembro 1994 <i>December 1994</i>	“Extrapolação de eficácia”: Plano voluntário da FDA para recolha de dados de utilização em pediatria, antes da aprovação do medicamento ^[2] . <i>“Efficacy Extrapolation”: Voluntary plan from FDA to collect data from paediatric use, before the approval of a medicinal product^[2].</i>
Novembro 1997 <i>November 1997</i>	“Pediatric Exclusivity Provision”: Exclusividade Pediátrica ^[5] . <i>“Paediatric Exclusivity Provision” – Paediatric Exclusivity^[5].</i>
Dezembro 1998 <i>December 1998</i>	“Pediatric Rule”: A FDA lança a Regra Pediátrica, com efeitos a partir de 1 de Abril de 1999. Esta legislação obriga os requerentes a avaliar a segurança e eficácia em pediatria (DHHS 1998). <i>“Paediatric Rule”: FDA creates the Paediatric Rule, since 1 April 1999. This legislation is mandatory to applicants in the evaluation of the safety and efficacy in paediatrics (DHHS 1998).</i>
Abril 1999 <i>April 1999</i>	“Pediatric Rule” entra em vigor: A FDA requer a submissão de estudos pediátricos ^[8] . <i>“Paediatric Rule”: The FDA demands the submission of paediatric studies^[8].</i>
Janeiro 2002 <i>January 2002</i>	“Best Pharmaceuticals for Children Act” – BPCA: Confere uma protecção de exclusividade de mercado adicional de seis meses e incentivos à investigação em medicamentos antigos e sem patente ^[6] . <i>“Best Pharmaceuticals for Children Act” – BPCA: Give an additional marketing exclusivity protection for six month and incentives to the investigation in old and off patent medicinal products^[6].</i>
Janeiro 2003 <i>January 2003</i>	“Modernization Act” da FDA – FDAMA: Alteração da “Best Pharmaceuticals for Children Act” (BPCA), pela “Food and Drug Administration Modernization Act” (FDAMA), com o objectivo de melhorar a informação pediátrica. <i>“Modernization Act” from FDA – FDAMA: Change the “Best Pharmaceuticals for Children Act” (BPCA), by the “Food and Drug Administration Modernization Act” (FDAMA), with the objective to improve the paediatric information.</i>
Dezembro 2003 <i>December 2003</i>	“Pediatric Research Equity Act” – PREA: Legislação que altera a Regra Pediátrica, reforçando o papel da FDA na “avaliação em pediatria” ^[12] . <i>“Paediatric Research Equity Act” – PREA: Regulation that change the Paediatric Rule reinforcing the role of the FDA in “evaluation in paediatrics”^[12].</i>

¹A FDA é uma Agência governamental dos Estados Unidos, ligada ao Departamento da Saúde (U.S. Department of Health and Human Services), responsável pela avaliação e investigação dos medicamentos, antes da sua entrada no mercado.

¹FDA is a governmental agency from the United States, linked to the U.S. Department of Health and Human Services, responsible for the evaluation and investigation of the medicinal products, before they are introduced in the market.

A investigação clínica em pediatria constitui um assunto controverso, criando desafios éticos, científicos e regulamentares^[1].

As dificuldades na realização de ensaios clínicos em crianças passam por problemas de recrutamento, aleatorização, planeamento de ensaios em amostras reduzidas, escalão etário, utilização de placebo e não menos importante problemas de índole ética. As dificuldades práticas da investigação que envolve crianças incluem o pequeno número de crianças com determinada doença, a necessidade de preparação da formulação apropriada do medicamento, as dificuldades no recrutamento destes doentes e a possibilidade de que o medicamento, ao ser aprovado, vá ser utilizado apenas por um pequeno número de doentes^[1].

Por outro lado, as considerações éticas em ensaios clínicos pediátricos estão relacionadas com a preocupação de que a população pediátrica, representa um subgrupo vulnerável, devido às suas características específicas, quer de desenvolvimento, quer de natureza fisiológica e psicológica. Deste modo, são prioritárias algumas medidas especiais para a protecção dos seus direitos: consentimento informado esclarecido e adequado, minimização do risco e ansiedade associada, cumprimento dos desejos da criança, bem como o envolvimento de pediatras nos comités de avaliação institucional^[1].

Regulamentação Pediátrica nos Estados Unidos

A “Extrapolação da Eficácia”

Em Dezembro de 1994, a FDA solicita aos detentores das autorizações de introdução de medicamentos no mercado (AIM) a análise dos seus resultados, para verificar se seriam suficientes para sustentar a utilização em pediatria. Esta análise denominou-se “extrapolação de eficácia”^[2] e consistia num plano voluntário para recolha de dados de utilização em pediatria, antes da aprovação do medicamento.

Os esforços voluntários iniciais tiveram pouco impacto^[3], não tendo sido conseguidos os dados pediátricos esperados. Entre 1991 e 1996, as companhias farmacêuticas comprometeram-se a efectuar 71 estudos pediátricos após comercialização, mas completaram apenas 11^[3].

Segundo Steinbrook^[4], com o estabelecimento da Exclusividade Pediátrica e da Regra Pediátrica durante o final dos anos 90, a FDA “começou pela primeira vez a avaliar resultados de ensaios realizados em crianças”.

A Exclusividade Pediátrica - “Pediatric Exclusivity Provision”

De acordo com a “Pediatric Exclusivity Provision”, aprovada em 1997^[5] e mais tarde com a “Best Pharmaceuticals for Children Act”^[6] as companhias farmacêuticas que realizassem voluntariamente

The paediatric clinical investigation is a controversial subject that raises ethical, scientific and regulatory challenges^[1].

The difficulties found in the execution of clinical trials are related to problems of recruiting, randomness, planning the trials in reduced samples, age group, the use of placebos and important as well problems of an ethic nature. The practical difficulties of a research involving children include the small number of children with a particular illness, the need to prepare the proper formulation of the medicine, the recruiting difficulties and the possibility that the medicine, after being approved, will only be used by a small number of patients^[1].

On the other hand, the ethical considerations of paediatric clinical trials are connected with the concern that, due to its specific characteristics not only of development but also of a physiological and psychological nature, the paediatric population represents a vulnerable subgroup. It is therefore urgent to take some special measures to protect their rights: adequate, enlightened and informed consent; minimization of the risk and related anxiety; to ensure the enforcement of the child's wishes as well as the paediatricians' involvement in the institutional evaluation committees^[1].

Paediatric Regulation in the United States

The “Efficacy Extrapolation”

In December 1994, the FDA requests from the marketing authorisation (MA) holders that they review their results, in order to conclude if those would be sufficient to support paediatric use. This analysis was called “Efficacy Extrapolation”^[2] and consisted of a voluntary plan to collect data regarding paediatric use, before the approval of the medicinal product.

The initial and voluntary efforts had little impact^[3] and the expected paediatric data was not achieved. Between 1991 and 1996, the pharmaceutical industries made a commitment to perform 71 paediatric studies after marketing, but they have completed only 11^[3].

According to Steinbrook^[4] with the development of the Paediatric Exclusivity and Paediatric Rule during the late 90's, the FDA “begins for the first time to evaluate the results of clinical studies in children”.

The Paediatric Exclusivity Provision

According to the Paediatric Exclusivity Provision, approved in 1997^[5] and later with the “Best Pharmaceuticals for Children Act”^[6] the pharmaceutical industries that voluntarily perform clinical trials in children, could obtain an additional protection for six months, related to marketing exclusivity: the “Paediatric Exclusivity”.

The Paediatric Exclusivity applies, not only to the

ensaios clínicos em crianças, poderiam obter uma protecção adicional de seis meses, relativa à exclusividade de mercado: a “Exclusividade Pediátrica”.

A Exclusividade Pediátrica aplica-se, não apenas ao medicamento que foi estudado em crianças por determinada empresa farmacêutica, mas também a “todas as formas farmacêuticas, dosagens e indicações para medicamentos dessa mesma empresa, actualmente com exclusividade de mercado ou protecção de patente, contendo a mesma substância activa.”^[7]

Para obter a protecção de patente adicional, a companhia farmacêutica terá que submeter estudos de acordo com os critérios e condições detalhadas no chamado “Written Request” (Pedido escrito) da FDA. Tanto a FDA como a empresa farmacêutica poderão iniciar este processo, sendo necessário provar que o medicamento é importante para o grupo etário em questão.

Os efeitos da Exclusividade

A Exclusividade Pediátrica tem revolucionado o desenvolvimento do mercado de medicamentos pediátricos. Um relatório de 2001 da FDA refere que “a exclusividade pediátrica tem gerado mais ensaios clínicos e informação útil ao prescritor, na população pediátrica, que qualquer outro regulamento ou processo legislativo até à data”^[3].

A nova informação pediátrica veiculada alterou substancialmente a informação existente no que respeita a doses, segurança ou indicação terapêutica.

As estatísticas relativas aos efeitos desta legislação encontram-se referenciadas na Tabela 2.

A Regra Pediátrica “Pediatric Rule”

Em Dezembro de 1998 a FDA lança a Regra Pediátrica proposta em 1997. A Regra Pediátrica tornou-se efectiva a partir de 1 de Abril de 1999, embora os requerentes só fossem obrigados a submeter ensaios pediátricos a partir de Dezembro de 2000.

Esta legislação obriga os fabricantes e requerentes a avaliar a segurança e eficácia em pediatria, para medicamentos novos e para alguns já no mercado, bem como para produtos de origem biológica^[8].

A exclusividade pediátrica é um programa voluntário, baseado em legislação federal e aplicável somente a medicamentos. A Regra Pediátrica é diferente porque se trata de uma exigência da FDA, para que os requerentes avaliem a segurança e a eficácia dos novos medicamentos (incluindo os de origem biológica), em doentes pediátricos.

Esta regra pode ser aplicada em diferentes fases do ciclo de vida de um medicamento^[8]. A Regra Pediátrica requer às companhias farmacêuticas, em circunstâncias excepcionais, o ensaio dos seus medicamentos para

medicinal products that was studied in children by a specific pharmaceutical company, but also to “all pharmaceutical forms, doses and indications for medicinal products from that specific company, with marketing exclusivity or patent protection, that contained the same active substance.”^[7]

To obtain the additional patent protection, the pharmaceutical company would have to submit studies according to detailed conditions and criteria set up by the FDA's Written Request.

Both the FDA and the pharmaceutical company will be able to begin this procedure, being it necessary to prove that the medicinal product is important to the age group in question.

The Effects of Exclusivity

The Paediatric Exclusivity was a revolution in the development of the market of paediatric medicinal products. A 2001 report from the FDA notes that “paediatric exclusivity has generated more clinical trials and useful information to the prescriber, in paediatric population, than any other regulation or legislative process until this date.”^[3]

The new paediatric information has substantially changed the existing information regarding doses, safety or therapeutic indication.

The statistics regarding the effects of this legislation are referenced in Table 2.

The Paediatric Rule

In December 1998, the FDA published the Paediatric Rule proposed in 1997. The Paediatric Rule became effective as of April 1st 1999, even though the applicants were obliged to submit paediatric studies as from December 2000.

This legislation obliges the fabricants and applicants to evaluate safety and efficacy in paediatrics, from new medicinal products and for some of those existing in the market, as well as for the products from biologic origin^[8].

The Paediatric Exclusivity is a voluntary program, based in federal legislation and applicable only to medicinal products. The Paediatric Rule is different because it is a requirement from the FDA, so that the applicants evaluate safety and efficacy in new medicinal products (including the ones from biologic origin) in paediatric patients.

This rule could be applied in different stages of the life cycle of a medicinal product^[8]. The Paediatric Rule requires from the pharmaceutical companies, in exceptional circumstances, the study of their medicinal products in order to determine if they are safe and efficient in children^[8].

According to the Paediatric Rule, the FDA could request studies concerning the use of the medicinal product in children, in the following cases:

determinar se são seguros e eficazes em crianças^[8].

De acordo com a Regra Pediátrica, a FDA pode requerer estudos acerca do uso do medicamento em crianças nos seguintes casos:

1. Nas indicações aprovadas nos adultos, caso seja previsível o seu uso “num número substancial de doentes pediátricos”;
2. Caso o medicamento produza “um significativo benefício terapêutico”;
3. Caso a ausência de informação no medicamento possa constituir um risco substancial para a criança.

A FDA pode também requerer uma nova forma farmacêutica ou formulação, caso tal seja considerado necessário num determinado grupo etário em que o medicamento venha a ser utilizado. Pode ainda autorizar o adiamento de determinados ensaios se, por exemplo, o medicamento se encontrar em fase final de aprovação em adultos.

A FDA pode também conceder uma isenção de ensaios pediátricos (“Waiver”) nos seguintes casos:

1. O medicamento seja considerado inseguro para crianças;
2. Seja provado (após pesquisa e testes) que não pode ser formulado, numa forma farmacêutica adequada para crianças;
3. A doença para a qual o medicamento está indicado não ocorre nas crianças.

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. Desta forma, poderão existir isenções parciais (apenas para determinados grupos etários) ou totais (para doenças que não ocorram em crianças)^[9].

De uma forma geral, a FDA requer estudos somente nos casos em que estes não sejam obtidos através do programa da exclusividade pediátrica ou de outras medidas voluntárias.

Nalgumas circunstâncias, a FDA pode solicitar aos titulares a obtenção de resultados pediátricos, para medicamentos já comercializados^[10].

A Regra Pediátrica continua em vigor e a importância desta estratégia regulamentar reside na contribuição (tendo em conta os incentivos) para a execução de ensaios clínicos e outros ensaios, de forma a:

- Estudar o efeito do medicamento na população pediátrica;
- Contribuir para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos;
- Promover a obtenção de dados ou resultados adicionais em pediatria.

Segundo a mesma e de acordo com ela, a AIM para uma indicação terapêutica em adultos não pode ser concedida, se não tiver a indicação também em pediatria. Se os dados não forem suficientes para a AIM

1. In indications approved for adults, if it would be predictable the use in “a substantial number of paediatric patients”;

2. If the medicinal products could produce a “significant therapeutic benefit”;

3. If the absence of information in the medicinal product could be a substantial risk to the children.

The FDA could also require a new pharmaceutical form or formulation, if it would be considered necessary for a specific age group in which the medicinal product would be used. The FDA could authorise the postponement of specific studies if, for example, the medicinal product is in its final stage of approval for adults.

The FDA could also give a waiver for paediatric studies in the following cases:

1. If the medicinal product is consider unsafe for children;

2. If it's proved (after research and testes) that the medicinal product could not be formulated in a pharmaceutical form adequate for children;

3. If the disease for which the medicinal product is indicated does not occur in children.

A waiver removes the obligation regarding any requirements in the performance of paediatric evaluation, to a part or the totality of the paediatric population. This waiver is based on specific criteria of efficacy, safety, adequacy and applicability. Therefore, there could be partial waivers (only for specific age groups) or total waivers (for diseases that do not occur in children)^[9].

In general, the FDA requires studies only in the cases in which these results are not obtained through the exclusivity program or other voluntary measures.

In some circumstances, the FDA could ask the marketing authorization holder to obtain paediatric data in medicinal products already marketed^[10].

The Paediatric Rule is still valid and the importance of this regulatory strategy lies in its contribution (considering the incentives) to the performance of clinical trials and other studies, allowing the following:

- To study the effect of the medicinal products in the paediatric population;
- To contribute to the development of paediatric medicinal products;
- To promote the acquisition of data or additional results in paediatrics.

According to the Paediatric Rule, the MA to a therapeutic indication in adults can not be given in the absence of a paediatric indication. If the data are not sufficient to the MA in paediatrics, there can be no MA in adults.

In this manner, many of the new medicinal products have been studied in paediatrics by regulatory imperative.

em pediatria, não será concedida a AIM em adultos. Desta forma, muitos dos novos medicamentos foram estudados em pediatria por imperativo regulamentar.

Limitações da Exclusividade Pediátrica e da Regra Pediátrica

Nem o programa de Exclusividade Pediátrica, nem quaisquer regulamentos da FDA, concedem incentivos a medicamentos após o seu período de patente. De acordo com a FDA, existem medicamentos necessários que irão provavelmente permanecer sem estudos em crianças, incluindo alguns antibióticos mais antigos ou medicamentos já com alguns anos indicados para doenças potencialmente fatais^[3].

Em 1994, a FDA compilou uma lista dos 10 medicamentos com uso “off-label” mais frequente, àquela data, em doentes pediátricos no ambulatório^[11]. Todos estes medicamentos obtiveram subsequentemente a exclusividade pediátrica.

O desenvolvimento pediátrico nos medicamentos sem patente

“Best Pharmaceuticals for Children Act” - BPCA

Em Janeiro de 2002, é aprovada a legislação “Best Pharmaceuticals for Children Act”^[6] que confere uma protecção de exclusividade de mercado adicional de seis meses e incentivos à investigação em medicamentos antigos e sem patente.

Esta legislação tem como objectivo colmatar as limitações anteriormente descritas, em relação aos medicamentos sem protecção de patente.

Além de re-autorizar o programa de exclusividade pediátrica, a BPCA estabeleceu a criação de financiamento público, administrado pelo “National Institute of Health” (NIH), destinado a estudos em medicamentos não protegidos por patente, bem como para outros medicamentos ainda sob protecção de patente em que não exista interesse do titular em realizar ensaios em pediatria^[6].

Esta interacção entre a FDA e o NIH determinou o aumento da investigação pediátrica nos medicamentos sem protecção de patente e que a indústria farmacêutica não teria interesse comercial em investigar.

O BPCA determina que a FDA torne públicos os sumários dos estudos pediátricos concluídos (até 180 dias após a sua submissão), efectuados no âmbito da “exclusividade pediátrica”.

Com esta legislação foi ainda criado o “Office of Pediatric Therapeutics” (departamento da FDA dedicado especificamente aos medicamentos pediátricos).

Para os medicamentos em regime de “exclusividade pediátrica”, esta legislação exige uma monitorização dos efeitos adversos, em adultos e crianças, durante um ano após a obtenção da “exclusividade pediátrica”.

Limitations of the Paediatric Exclusivity and the Paediatric Rule

Neither the paediatric exclusivity program nor any of the FDA regulations gives incentives to medicinal products after their patent period expires. According to the FDA there are necessary medicinal products that would remain without studies in children, including some old antibiotics or medicinal products marketed for some years, for potential fatal diseases^[3].

In 1994, the FDA compiled a list of the 10 medicinal products with more frequent off-label use, at that time, in ambulatory paediatric patients^[11].

All these medicinal products have subsequently obtained the paediatric exclusivity.

The paediatric development of off patent medicinal products

“Best Pharmaceuticals for Children Act” - BPCA

In January 2002 the legislation “Best Pharmaceuticals for Children Act”^[6] is approved. It gives an additional protection of marketing exclusivity for six months and offers incentives to investigations in old and off patent medicinal products.

The objective of this legislation is to fill in the limitations previously described regarding off patent medicinal products.

Besides re-authorising the paediatric exclusivity program, the BPCA creates a public financial fund, managed by the “National Institute of Health” (NIH), intended to support studies in off patent medicinal products, as well as in other medicinal products still under the patent protection period but with no interest by the marketing authorization holder in performing the paediatric studies^[6].

This interaction between the FDA and NIH has lead to the increase of paediatric investigation in off patent medicinal products which the pharmaceutical industry has no commercial interest to investigate.

The BPCA determines that the FDA must make public the summaries of concluded paediatric studies (until 180 days after their submission) performed under the scope of paediatric exclusivity.

With this legislation, the “Office of Paediatric Therapeutics” (FDA's department dedicated to paediatric medicinal products) was created.

For the medicinal products in the regimen of paediatric exclusivity, this legislation demands the monitoring of adverse events, in adults and in children, during one year after the granting of the “paediatric exclusivity”.

“Modernization Act” da FDA FDAMA

Em 4 de Janeiro de 2003 foi publicada a alteração da legislação de 1997, “Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” “Modernization Act”^[5], de forma a veicular as alterações decorrentes da “Best Pharmaceuticals for Children Act”, publicada em 2002. Esta alteração regulamentar é denominada “Food and Drug Administration Modernization Act” (FDAMA).

A FDAMA, permite à FDA determinar quais os estudos necessários e endereçar Pedidos Escritos, não só aos requerentes de uma AIM (medicamentos inovadores), mas também aos detentores de uma AIM (medicamentos sem protecção de patente).

A FDAMA, tenta resolver o problema da falta de informação pediátrica nos medicamentos inovadores e naqueles sem protecção de patente ou exclusividade de mercado e sem interesse comercial para os detentores da AIM.

A FDAMA permite à FDA:

- Enviar às companhias farmacêuticas requerentes de uma AIM “pedidos escritos” (Written Requests) para estudos pediátricos, antes da aprovação de um novo medicamento, se a FDA entender que a informação relacionada com o uso do medicamento na população pediátrica, pode proporcionar benefícios para a saúde.
- Enviar às companhias farmacêuticas detentoras de uma AIM “pedidos escritos” (Written Requests) para estudos pediátricos do medicamento aprovado, com o objectivo anteriormente apresentado (benefícios para a saúde infantil).

O “pedido escrito” descreve em detalhe os estudos necessários e o calendário para a sua conclusão. A compilação simples da literatura relativa ao uso pediátrico de um medicamento numa indicação específica, não constituirá resposta adequada a um “pedido escrito”.

Segundo esta alteração legislativa, a FDA deve também criar, desenvolver, publicar e actualizar anualmente uma lista dos medicamentos aprovados, para os quais a informação pediátrica adicional poderá proporcionar benefícios na saúde nas populações pediátricas (“The List”).

Em termos práticos esta lista é constituída por um conjunto de medicamentos aprovados, para os quais pode existir necessidade de indicação terapêutica pediátrica.

A inclusão de uma substância activa nesta lista, não significa necessariamente que a mesma seja elegível para a “Exclusividade Pediátrica” e não pressupõe que o titular tenha obrigação de qualquer acção regulamentar ou técnica.

Como incentivo à indústria farmacêutica para efectuar os ensaios em pediatria requeridos pela agência, a FDAMA amplia a exclusividade de mercado, durante um período adicional de 6 meses (Exclusividade Pediátrica), da mesma forma que para os medicamentos inovadores ou com protecção de patente.

FDA's “Modernization Act” - FDAMA

In January 4th 2003, a variation of the 1997's legislation, “Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” “Modernization Act”^[5] was published in order to update the variations from the “Best Pharmaceuticals for Children Act”, published in 2002. This regulatory variation is called “Food and Drug Administration Modernization Act” (FDAMA).

The FDAMA allows the FDA to decide which studies are needed, and to send written requests, not only to the MA applicants (innovative medicinal products) but also to the MA holders (off patent medicinal products).

The FDAMA tries to resolve the problem of lacking paediatric information in the innovative medicinal products, as well as in those without patent protection or marketing exclusivity and presenting no commercial interest to the MA holders.

The FDAMA allows the FDA:

- To send written requests to pharmaceutical companies that are MA applicants, for paediatric studies, before the approval of a new medicinal product, if the FDA decides that the information relating to the use of the medicinal product in the paediatric population could provide health benefits.
- To send written requests to pharmaceutical companies that are MA holders, for paediatric studies on the approved medicinal product with the same objective (paediatric health benefits).

The “written request” describes in detail the necessary studies and timetable to their conclusion. The simple compilation of literature regarding paediatric use in a specific indication could not be an adequate response to a written request.

According to this legislative variation, the FDA should also create, develop, publish and update annually a list of approved medicinal products for which the additional paediatric information could provide health benefits in paediatric populations (“The List”).

In practical terms this list is formed by a group of approved medicinal products for which could there exist the need for a paediatric therapeutic indication.

The inclusion of an active substance in this list, does not necessarily mean that this could be eligible for “Paediatric Exclusivity” and does not imply that the MA holder is obliged to take any technical or regulatory action.

As an incentive to the pharmaceutical industry to perform the paediatric studies required by the agency, the FDAMA extend the paediatric marketing exclusivity during an additional period of 6 months (Paediatric Exclusivity), as done for the innovative and patent protected medicinal products.

A “Pediatric Research Equity Act” PREA

A “Pediatric Research Equity Act”^[12] foi publicada em 3 de Dezembro de 2003, com o objectivo de codificar a Regra Pediátrica de 1998, sendo o seu conteúdo idêntico.

Apresentam-se seguidamente as principais alterações que veio introduzir:

1. Requer uma “avaliação em pediatria” obrigatória para medicamentos e produtos biológicos (anteriormente apenas para medicamentos não biológicos), nos casos de inovação nas: substância activa, dose, indicação, via de administração e posologia. Esta obrigação não é aplicável aos pedidos que foram objecto de “isenção” de estudos pediátricos.

2. Os ensaios em pediatria serão obrigatórios (também) para todos os medicamentos, retrospectivamente, desde 1 Abril de 1999 (data de entrada em vigor da Regra Pediátrica).

3. Esta nova legislação, confere à FDA poderes explícitos para obrigar o requerente a fazer estudos em crianças (nos casos em que estes não o façam voluntariamente ou para as situações não estudadas pelo NIH).

4. Cria também um Comité de Aconselhamento Pediátrico (Pediatric Advisory Committee), no âmbito do “Office of Pediatric Therapeutics”, constituído por peritos na área da pediatria.

A “Pediatric Rule” poderá manter-se em vigor por tempo indefinido. O programa de exclusividade pediátrica que terminaria em 1 Outubro de 2007, foi novamente aprovado em 27 de Setembro de 2007 pelo Congresso^[13] através da legislação H. R. 3580, que re-autoriza a BPCA e a PREA.

Informação pediátrica publicada pela FDA

1-Substâncias activas com Exclusividade pediátrica²

Esta lista identifica as substâncias activas com autorização de introdução no mercado, para as quais a FDA concedeu a exclusividade pediátrica.

Desde Junho de 2005, possuem “Exclusividade Pediátrica” 132 substâncias activas, existentes em 137 medicamentos (dados actualizados em Junho de 2007) (Tabela 2). Foram efectuadas, durante o mesmo período, 151 avaliações para conceder “Exclusividade Pediátrica”. Entre Junho de 2006 e Junho de 2007, foi concedida a “Exclusividade Pediátrica” a 12 novas substâncias activas.

The “Paediatric Research Equity Act” PREA

The “Paediatric Research Equity Act”^[12] was published in December 3rd 2003 with the objective of codifying the Paediatric Rule from 1998, having an identical content.

The main changes introduced by this legislation are:

1. “Paediatric evaluation” mandatory for medicinal and biologic products (previously only to non biologic medicinal products) in the cases that an innovation occurs: active substance, dosage, indication, administration method and posology. This obligation is not applicable to the requests that have a waiver to paediatric studies.

2. The paediatric studies will be mandatory (also) to all medicinal products, retrospectively, since April 1st 1999 (date in which the Paediatric Rule became effective).

3. This new legislation allows explicit powers to the FDA in order to force the applicant to perform the studies in children (in the cases that they will not make them voluntarily or in situations not studied by the NIH).

4. It also creates the “Paediatric Advisory Committee” in the scope of the “Office of Paediatric Therapeutics”, constituted by experts in the paediatric field.

The “Paediatric Rule” could remain in force for undetermined time. The paediatric exclusivity program that has ceased in October 1st 2007, was again approved in September 27th 2007 by the Congress^[13] through the legislation H. R. 3580, which re-authorizes the BPCA and the PREA.

Paediatric information published by the FDA

1- Active substances with Paediatric Exclusivity²

This list identifies the active substances with marketing authorisation, to which the FDA has issued paediatric exclusivity.

Since June 2005, 132 active substances have been granted the “Paediatric Exclusivity”, in 137 medicinal products (updated data from June 2007) (Table 2). During the same period of time 151 evaluations were performed to grant the “Paediatric Exclusivity”. Between June 2006 and June 2007, 12 new active substances have been granted the “Paediatric Exclusivity”.

²⁴“Approved Active Moieties to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” < <http://www.fda.gov/cder/pediatric/exgrant.htm> > [Acesso em 2007].

²⁴“Approved Active Moieties to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” < <http://www.fda.gov/cder/pediatric/exgrant.htm> > [Access in 2007].

2 - Substâncias activas com Pedido escrito: FDAMA³

Esta lista identifica as substâncias activas com autorização de introdução no mercado e protecção de patente, para as quais a FDA lançou um “Pedido Escrito” (Written Request) para estudos pediátricos, desde Junho 1998 (ao abrigo da “Modernization Act” FDAMA).

Se um medicamento aparece nesta lista, isso não significa que existam estudos pediátricos submetidos ou a ser efectuados, nem que venham a ser conduzidos os estudos descritos no Pedido Escrito^[14].

A execução destes estudos por parte do titular é voluntária. Desde a criação desta lista (Julho de 2005) até à sua actualização (Julho de 2007), foram emitidos 291 Pedidos escritos (Tabela 2), sendo que 13 foram elaborados entre Junho de 2006 e Junho de 2007.

3 - Substâncias activas com Pedido escrito: BPCA⁴

Esta lista identifica as substâncias activas “antigas” e (embora aprovadas) sem protecção de patente, para as quais a FDA lançou um Pedido Escrito para estudos pediátricos, desde Outubro de 2003 (ao abrigo da BPCA).

Foram emitidos 17 Pedidos escritos relativos a substâncias activas sem protecção de patente, até Outubro de 2006 (Tabela 2).

4-Tipos mais comuns de patologias, nos Pedidos Escritos⁵

Esta lista identifica os tipos mais comuns de patologias (por área terapêutica), a que se referem os “Pedidos Escritos” endereçados à indústria farmacêutica, pela FDA.

Desde a criação desta lista (Fevereiro de 2002) até à sua actualização em Julho de 2007, foram identificadas 16 áreas terapêuticas com maiores necessidades de estudos em pediatria, que se indicam a seguir:

1. Dependência
2. Analgesia (Anti-inflamatórios)
3. Anestesia
4. Doença cardiovascular
5. Dermatologia
6. Endocrinologia (metabolismo)
7. Gastrenterologia
8. Hematologia
9. Imunomodulação
10. Doença infecciosa viral
11. Doença infecciosa não viral
12. Radiologia

2 - Active substances with Written request: FDAMA³

This list identifies the active substances with marketing authorisation and patent protection, to which the FDA has issued a “Written Request” for paediatric studies, since June 1998 (according to the “Modernization Act” FDAMA).

If a medicinal product is in this list, this does not mean that paediatric studies described in the Written Request are being performed or will be submitted^[14].

The MA holder could voluntarily perform these studies. Since the creation of this list (July 2005) until his update (July 2007), 291 Written Requests have been issued (Table 2) and 13 of them between June 2006 and June 2007.

3 - Active substances with Written request: BPCA⁴

This list identifies the “old” actives substances and (even though approved) without patent protection, to which the FDA has issued a “Written Request” for paediatric studies, since October 2003 (according to BPCA).

17 Written Requests have been issued regarding off patent active substances, until October 2006 (Table 2).

4- Spectrum of diseases found in Written Requests⁵

This list identifies the most common types of diseases (by therapeutic area) present in the FDA's “Written Requests” that were addressed to the pharmaceutical industry.

Since the creation of this list (February 2002) until his update in July 2007, 16 therapeutic areas that need paediatric studies were identified and indicated next:

1. Addition
2. Analgesia (Anti-inflammatory)
3. Anaesthesiology
4. Cardiovascular disease
5. Dermatology
6. Endocrinology (metabolism)
7. Gastroenterology
8. Haematology
9. Immunomodulators
10. Viral infectious disease
11. Non viral infectious disease
12. Medical Imaging
13. Neurology
14. Oncology
15. Ophthalmology
16. Pulmonary

^{3a}Approved Active Moieties to which FDA has issued a Written Request for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act”, <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/wrlist.htm>> [Access in 2007].

^{4a}Approved Active Moieties That Have Appeared On The National Institutes Of Health's (NIH) Annual Priority List For Which FDA Has Issued A Written Request For Pediatric Studies Under The Best Pharmaceuticals For Children Act (BPCA)” <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/offpatwrlist.htm>> [Access in 2007].

^{5a}Spectrum of Diseases by Therapeutic Area found in Written Requests”, <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/specdis.htm>>, [Access in 2007].

- 13. Neurologia
- 14. Oncologia
- 15. Oftalmologia
- 16. Pneumologia

5-Medicamentos aprovados, com necessidade de informação pediátrica⁶

Esta é a lista de publicação obrigatória no “Federal Register”, também denominada “The List” Lista de medicamentos aprovados, com e sem protecção de patente, para os quais a informação pediátrica adicional, poderá produzir benefícios em saúde, na população pediátrica. No âmbito desta lista, a denominação “Medicamento aprovado” é definido pela FDA como um medicamento cuja autorização de introdução no mercado é concedida para adultos, para uma indicação terapêutica que possa ocorrer na população pediátrica. Esta lista é o resultado da interacção entre a FDA e o NIH. É actualizada anualmente pelo NIH, com o contributo da FDA. A FDA endereça o “pedido escrito” e, caso não obtenha resposta do titular do medicamento, envia ao NIH para contratualizar a investigação neste medicamento. A lista está organizada por substância activa, indicação terapêutica, estatuto de protecção de patente e informação acerca dos ensaios pediátricos a decorrer. Estão incluídas nesta listagem 61 substâncias activas (dados publicados em 25 de Abril de 2006) (Tabela 2).

6-Alteração na informação pediátrica, resultante da Exclusividade Pediátrica⁷

Listagem exaustiva das alterações na informação dos medicamentos (RCM) que obtiveram exclusividade pediátrica, desde a publicação da Regra Pediátrica. Tabela organizada pela data da exclusividade, nome de marca do medicamento, indicações e quais as alterações que ocorreram na informação do medicamento. Relativamente às alterações na informação do medicamento, estas referem-se a alterações na posologia (muitas vezes o medicamento não demonstra eficácia nas doses utilizadas porque decalcadas de estudos em adultos, desadequadas em crianças) e alterações de segurança.

segurança. Foram efectuadas alterações de informação pediátrica em 131 medicamentos, até Junho de 2007 (Tabela 2). Entre Junho de 2006 e Junho de 2007, foram efectuadas alterações na informação pediátrica em 17 medicamentos.

7-Relatórios de Segurança, decorrentes da Exclusividade Pediátrica⁸

Listagem dos medicamentos com “Exclusividade Pediátrica” que tiveram notificações de reacções

5-Approved medicinal products for which paediatric studies are needed⁶

This is the mandatory list published in the “Federal Register”, also known as “The List” List of approved medicinal products, with and without patent protection, to whom additional paediatric information could have health benefits in the paediatric population. In the scope of this list, the term “Approved medicinal product” is defined by the FDA as a medicinal product with adult MA and a therapeutic indication that could also occur in the paediatric population. This list is the result of the interaction between the FDA and the NIH. It is annually updated by the NIH, with the FDA's contribution. The FDA issues the “Written Request” and in the case of no response by the MA holder, sends it to the NIH in order to perform a contractual investigation for this medicinal product. This list is organised by active substance, therapeutic indication, patent protection status and information about ongoing paediatric studies. 61 active substances are included in this list (data from April 25th 2006) (Table 2).

6- Paediatric Exclusivity labelling changes⁷

Exhaustive list of labelling (Summary of product characteristics SPC) changes for medicinal products with paediatric exclusivity, since the Paediatric Rule. Table organised by date of exclusivity, name of the medicinal product, indications and which changes have occurred in labelling. Regarding labelling changes, they refer to changes in the posology (the medicinal product often do not reveal efficacy in the usual doses because they are calculated from studies in adults and not adequate to children) and safety changes. Labelling changes have been performed in 131 medicinal products, since June 2007 (Table 2). Between June 2006 and June 2007, 17 new paediatric labelling changes have been performed.

7- Safety reporting, from Paediatric Exclusivity⁸

List of medicinal products with “Paediatric Exclusivity” that have reports from adverse reactions, presented to Paediatric Advisory Committee. In August 2007 there were 27 medicinal products in this list (Table 2) and 13 medicinal products were identified between June 2006 and June 2007.

⁶“List of Drugs for Which Pediatric Studies are Needed”, <http://www.fda.gov/cder/pediatric/71FR23931.pdf>, [Access in 2006].

⁷Pediatric Exclusivity Labeling Changes, <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>>, [Access in 2007].

adversas, apresentadas ao Comité de Aconselhamento Pediátrico (Pediatric Advisory Committee). Em Agosto de 2007 encontravam-se 67 medicamentos nesta lista (Tabela 2), tendo sido identificados 13 medicamentos entre Junho de 2006 e Junho de 2007.

8-Resumos de estudos pediátricos: Médicos e de farmacologia clínica⁹

Listagem de revisões médicas e de farmacologia clínica, relativa aos ensaios pediátricos efectuados, organizada por substância activa/marca comercial. Estão incluídas nesta listagem 84 revisões sumárias de dados médicos e farmacológicos (dados actualizados em Julho de 2007) (Tabela 2). Em 2006 foram publicados 19 novos resumos relativos a ensaios pediátricos.

8-Summaries of medical and clinical pharmacology reviews⁹

List of medical and clinical pharmacology revisions, regarding performed paediatric studies organised by active substance / name of medicinal product. 84 summary reviews of medical and pharmacological data are included in this list (data from July 2007) (Table 2). 19 new revisions related to paediatric studies were published in 2006.

Tabela 2 - Resumo dos valores relativos a alguns exemplos de listagens de medicamentos com interesse em pediatria, publicadas pela FDA.

Table 2 - Summary of values regarding some examples of lists of medicinal products with paediatric interest, published by the FDA.

Listagem / List	Data de Actualização Updated Time	Valores Values
Substâncias activas com “Exclusividade Pediátrica” <i>Active substances with “Paediatric Exclusivity”</i>	06/2007	132 SA/AS 137 M
Substâncias activas com “Pedido escrito” – FDAMA <i>Active substances with “Written Request” – FDAMA</i>	07/2007	291 PE/WR
Substâncias activas com “Pedido escrito” – BPCA <i>Active substances with “Written Request” – BPCA</i>	10/2006	17 PE/PR
Medicamentos aprovados, com necessidade de informação pediátrica (“The List”) <i>Approved medicinal products, with paediatric information needs (“The List”)</i>	04/2006	61 SA/AS
Alterações na informação pediátrica, decorrentes da “Exclusividade Pediátrica” <i>Labelling changes, from “Paediatric Exclusivity”</i>	06/2007	131 M
Relatórios de Segurança, decorrentes da “Exclusividade Pediátrica” <i>Safety Reports, from “Paediatric Exclusivity”</i>	08/2007	67 M
Resumos de estudos pediátricos: Médicos e de farmacologia clínica <i>Reviews of paediatric studies: Medical and clinical pharmacology</i>	07/2007	84

SA = Substância Activa; M = Medicamentos; PE = Pedido escrito
AS = Active Substance; M = Medicinal product; WR = Written request

⁹Safety Reporting, <<http://www.fda.gov/oc/opt/pediatricsafety.html>>, [Access in 2007].

⁹Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews, <<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>> [Access in 2007].

Melhoria da informação pediátrica?

A utilização da maioria dos medicamentos em crianças não é apoiada em resultados de farmacodinamia ou farmacocinética nos diferentes grupos etários.

Os instrumentos regulamentares descritos (Regra Pediátrica e Exclusividade Pediátrica) e os seus incentivos à investigação em pediatria, poderão contribuir para um melhor conhecimento destas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, na população pediátrica, bem como para a obtenção de informação pediátrica relevante.

Segundo o programa da Exclusividade Pediátrica (recentemente re-autorizado), a indústria farmacêutica que voluntariamente avalie os seus medicamentos em crianças, obtém uma protecção de patente adicional de seis meses em relação à exclusividade do mercado^[5].

A Regra Pediátrica, destina-se a medicamentos inovadores, ou ainda com protecção de patente e poderá manter-se em vigor por tempo indefinido.

As limitações destes regulamentos é a não aplicabilidade a medicamentos “antigos”, já aprovados e sem protecção de patente.

A razão da criação dos incentivos regulamentares é precisamente para impulsionar a execução de estudos em pediatria, necessários para fornecer a informação útil, relativa ao uso do medicamento na pediatria.

A informação pediátrica publicada pela FDA e decorrente das estratégias regulamentares referidas, é composta por listas de medicamentos com interesse em pediatria, cuja informação poderá ser útil na avaliação das necessidades terapêuticas pediátricas e/ou actualização dos novos resultados de eficácia e segurança, em relação a esta população.

Estes documentos, com actualização regular, são importantes pela informação que disponibilizam e porque permitem uma avaliação do impacto da aplicação da estratégia regulamentar descrita.

Apesar do balanço global ser positivo, a indústria farmacêutica tem centrado a sua investigação pediátrica nos EUA, em medicamentos com maior interesse comercial, persistindo ainda algumas lacunas em relação a áreas terapêuticas com maior necessidade em termos clínicos^[15].

O programa de exclusividade pediátrica tem tido o sucesso antecipado no aumento de ensaios clínicos em crianças. No entanto, a publicação dos resultados decorrentes destes estudos (especialmente na literatura científica) é limitada, conforme se prova pelas conclusões do estudo de coorte de Benjamin et al.^[15], realizado em 2006: menos de metade dos estudos pediátricos submetidos à FDA (entre 1998 e 2004) para obtenção de “Exclusividade Pediátrica”, não teriam sido publicados em revistas com arbitragem. Os autores sugerem que esta omissão na publicação dos

Better pediatric information?

The use of the majority of medicinal products in children is not supported in pharmacodynamic or pharmacokinetic results in the different age groups.

The described regulatory instruments (Paediatric Rule and Paediatric Exclusivity) and the incentives to paediatric investigation could contribute to a better knowledge of this pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics in the paediatric population, as well as contribute to obtain relevant paediatric information.

According to the Paediatric Exclusivity program (recently re-authorised) the pharmaceutical industry that voluntarily evaluates their medicinal products in children, could obtain an additional patent protection of six months regarding marketing exclusivity^[5].

The Pediatric Rule intended to innovative or patent protected medicinal products could be maintained from an indefinite period of time.

The limitation of this regulation is that it is not applicable to “old” medicinal products already approved and off patent.

The reason for the creation of regulatory incentives is precisely to drive the performance of pediatric studies, needed to provide useful information regarding the use of the medicinal product in the pediatric population.

The pediatric information published by the FDA resulting from the regulatory strategies is formed by a list of medicinal products with pediatric interest whose information could be useful in the evaluation of pediatric needs and/or in the updating of the new results from efficacy and safety regarding this population.

These documents, regularly updated, are important because they provide available information and allow the evaluation of the impact in the application of the described regulatory strategies.

Even though the global balance is positive, the pharmaceutical industry has centred the pediatric investigation in the US in medicinal products with great commercial interest and there are still gaps regarding therapeutic areas with greater needs in clinical practice^[15].

The pediatric exclusivity program has had the anticipated success in increasing clinical trials in children. Meanwhile, the publication of the results from this studies (specially in scientific literature) is limited, as proven by the conclusions from Benjamin et al. coorte study^[15], performed in 2006: less than half of the pediatric studies submitted to the FDA (between 1998 and 2004) to obtain the “Pediatric Exclusivity” have not been published in peer review journals. The authors suggested that the omission in the publication of these results could result in a health problem since peer review journals are the normal channel of dissemination of information among pediatricians.

resultados, pode constituir um problema de saúde, em virtude das revistas científicas serem normalmente a via de disseminação de informação, entre os pediatras.

Conclusão

A exclusividade pediátrica e a regra pediátrica têm fornecido às companhias farmacêuticas incentivos substanciais, de forma a incluir estudos pediátricos no seu calendário de investigação e desenvolvimento de um novo medicamento. Esta combinação de incentivos e obrigações teve sucesso na estimulação do desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico.

Os incentivos à investigação foram significativos e os ensaios pediátricos têm sido efectuados. A nova legislação teve um impacto muito positivo, no desenvolvimento de terapêuticas para crianças.

A informação pediátrica produzida por estas iniciativas encontra-se parcialmente acessível, permitindo uma aprendizagem com o exemplo americano, sendo no entanto necessário aferir quanto à relevância dos medicamentos estudados na população europeia.

Conclusion

The pediatric exclusivity and the pediatric rule have provided substantial incentives to the pharmaceutical companies to include pediatric studies in the investigational and developmental timetables for a new medicinal product. This combination of incentives and obligations has been successful in the development of medicinal products for pediatric use.

The incentives to investigation were significant and the studies have been performed. The new legislation has had a very positive impact in the development of therapeutics for the children.

The pediatric information produced by these initiatives is partially accessible, allowing lessons to be drawn from the American example, being however necessary to confirm the relevance of the medicinal products that have been studied in the European pediatric population.

Referências / References

- [1]. Duarte, D. Medicamentos para crianças A realidade actual na União Europeia, Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2006; (3) 1: 9-18.
- [2]. DHHS ed. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs: revision of "pediatric use" subsection in the labeling: final rule (21 C.F.R. part 201). Fed Regist 1994;59:64240-64240.
- [3]. DHHS ed. Food and Drug Administration. The pediatric exclusivity provision: January 2001 status report to Congress. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2001: <http://www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf>
- [4]. Steinbrook R. Testing medications in children. New Engl J Med, 2002;347:1462-70.
- [5]. FDMA. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub. L. 105-115, 105th Cong. (Nov. 21, 1997). <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20111>
- [6]. BPCA. Best Pharmaceuticals for Children Act, Pub. L. 107-109, 107th Cong., (Jan. 4, 2002). http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/usedft.cgi?IPaddress=162.140.64.88&filename=publ109.107&directory=/diskc/wais/data/107_cong_public_laws
- [7]. CDER ed. Center for Drug Evaluation and Research. Frequently asked questions on pediatric exclusivity (505A), the pediatric "rule," and their interaction. Washington, D.C.: Food and Drug Administration, 2001. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/faqs.htm>.
- [8]. DHHS ed. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients; final rule. Fed Regist 1998;63:66632-66672.
- [9]. CDER ed. Guidance for Industry, "Recommendations for Complying With the Pediatric Rule" (21 CFR 314.55 (a) e 601.27 (a)), 2001 Washington, D.C.: FDA.
- [10]. DHHS ed. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Obtaining timely pediatric studies of and adequate pediatric labeling for human drugs and biologics. Fed Regist 2002;67:20070-20072.
- [11]. Pina LM. Center IDs top 10 drugs used off-label in out-patient setting. News along the Pike. January, 1997; 17,6-7. (Rockville, Md.: FDA Center for Drug Evaluation and Research.)
- [12]. PREA. Pediatric Research Equity Act, Pub. L., 108th Cong. (Jan. 7, 2003). <http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PREA.pdf>
- [13]. FDAAA. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, H.R. 3580, Pub. L., 110th Cong. (Sept. 27, 2007), <http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf>.
- [14]. Jong GW. Van den Anker J, Choonara I. FDAMA's written request list: medicines for children. Lancet 2001;357:398.
- [15]. Benjamin D, Smith P, Murphy D, et al. Peer-Reviewed Publication of Clinical Trials Completed for Pediatric Exclusivity. JAMA, 2006; 296:1266-1273.

O Circuito dos Resíduos Medicamentosos: Uma Questão de Desenvolvimento e Cidadania?

Medicinal Residues Circuit: A Question of Development and Citizenship?

Henrique Manuel Reis¹, Maria Teresa da Costa¹

¹Instituto Politécnico de Setúbal, Escola Superior de Ciências Empresariais - Departamento de Economia e Gestão, Campus do IPS - Estefanilha, 2194-503 Setúbal, Portugal

Resumo

Nalguns países, sendo Portugal um desses casos, o sistema de comercialização dos medicamentos, através das farmácias de comunidade, é baseado em embalagens, com diferentes quantidades, e não por sistema de dispensa individual. Aquele sistema conduz a um número significativo de medicamentos que são adquiridos em quantidades superiores às necessárias e, mesmo nos casos de antibióticos, nem sempre consumidos integralmente. Não pretendemos debater especificamente este tema, mas sim o facto de sabermos que, entre outras razões, temos aqui uma causa para que existam medicamentos fora de prazo, em número significativo, nas casas das famílias portuguesas. Trata-se de uma importante questão de âmbito económico e social, que pressupomos ter uma forte ligação com a atitude de cidadania e responsabilidade social que num país como o nosso se espera dos seus cidadãos. É que o tratamento dos resíduos medicamentosos é de grande acuidade para a saúde pública.

Em Portugal existe uma empresa licenciada pelo Estado, que apresentamos, e cuja estrutura societária é integrada por entidades ligadas ao mercado do medicamento nas diversas vertentes do mesmo. Esta empresa, sem fins lucrativos, visa alertar a comunidade para a importância da recolha dos resíduos medicamentosos através das farmácias, de forma a utilizar o sistema de distribuição já existente no sentido inverso e preocupa-se em explicar a relevância de não se utilizarem os depósitos normais de outros tipos de lixo.

Enquadrando o nosso estudo com referências ao desenvolvimento económico, cidadania e política ambiental, procuramos encontrar variáveis económicas e sociais que possam explicar a motivação dos cidadãos devolverem nas farmácias aqueles resíduos, bem como as eventuais diferenças de comportamento entre municípios de vários distritos. A hipótese que pomos é a de estes comportamentos estarem directamente relacionados com desenvolvimento económico e social, sendo naturalmente expectável que tal possa ser considerado lógico. Este trabalho vem na sequência de um primeiro passo que deu início à investigação em causa.

Palavras chave: resíduos medicamentosos; cidadania; desenvolvimento económico; responsabilidade social

Abstract

In some countries, namely Portugal, the medicaments sales system, through community pharmacies, is based on packaging and not on blisters system or unit selling. That system leads to a great number of outdated products remaining inside families' houses. Actually most of the medicaments are bought in quantities above real needs, even when doctors expect patients to consume the entire box, as happens with antibiotics. We don't intend to discuss the sales process of medicaments, but to pay attention to an important public health issue: the medicinal residues. This became an important economic and social question, connected with citizenship attitude and individual responsibility, because the treatment of this kind of waste must be very careful. Medicinal residues are an important question related with public health. On the other hand medicaments consumption and medicinal residues management are connected with environment and sustainability.

Portugal has a company, owned by several structures linked to the medicaments market, concerning several perspectives, and licensed by the State, which promotes the importance of medicaments collecting near the pharmacies, using the existing distribution system, in the inverse way. They are also expected to explain why people shouldn't use the normal garbage channels. The framing of our work is the economic development issues as well the importance of a citizenship attitude. We also consider the Portuguese environmental policy and explain the role of the company referred above. We aim to find and analyse some variables that can explain the citizenship attitude giving back medicinal residues in pharmacies and the differences between municipalities concerning medicaments collecting. We put the hypothesis that this matter is connected with economic and social development, considering this can be expected as a logical hypothesis. This work is the second step of our investigation and we are still using simple statistics instruments.

Key words: medicinal residues; citizenship; economic development; social responsibility

Recebido em 11/12/2007

Aceite em 08/04/2008

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2008; (5) 1: 25-40

Versão electrónica: <http://revistasaude.ulusofona.pt>