

Medicamentos para Crianças A realidade actual na União Europeia

Medicines for Children The present reality in the European Union

Dinah Duarte¹

¹Departamento Ciências da Saúde, Universidade Lusófona, Campo Grande 376,
1749-026 Lisboa, Portugal

Resumo

Muitos medicamentos são ainda actualmente utilizados em crianças sem terem sido suficientemente estudados nesta população. Este facto tem como consequência a utilização de medicamentos não autorizados e em regime de “off-label” (para outras indicações terapêuticas, dose ou posologia que não as aprovadas durante a avaliação que antecede a entrada do medicamento no mercado).

A utilização de medicamentos não aprovados em pediatria, embora legítima, é uma preocupação grave e real. A proposta de Regulamentação Europeia recentemente aprovada pelo Parlamento Europeu tem como objectivo a resolução desta problemática.

Palavras-Chave: Medicamentos para uso pediátrico, Crianças, Uso Off label, União Europeia, Regulamentação

Abstract

Many medicinal products are currently used in children without having been properly studied in this population. This fact has led to the unauthorized and off label use of medicinal products for other therapeutic indications, dose or posology that were not approved during the evaluation processes prior to their marketing authorization.

The legitimate but unapproved use of paediatric medicinal products is a real and serious concern.

The European Regulation proposal recently approved by the European Parliament aims at resolving this problem.

Key-Words: Medicines for paediatric use, Children, Off label use, European Union, Regulation

Recebido em 01/03/2006

Aceite em 24/04/2006

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2006; (3) 1: 9-18

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

Introdução

Quando a sulfanilamida foi descoberta, nos anos 30, tornou-se necessária uma formulação líquida que pudesse ser administrada a crianças. Devido ao facto da sulfanilamida não ser facilmente solúvel em água, foi preparada uma formulação oral, na forma de elixir, contendo dietilenoglicol. Tragicamente, morreram 107 pessoas, muitas delas crianças, vítimas de envenenamento por dietilenoglicol^[1].

Naquela altura, os medicamentos eram avaliados quanto à pureza química, mas a sua segurança não necessitava de ser estabelecida, antes de serem utilizados clinicamente. Os principais catalisadores, das importantes alterações da legislação que regula a avaliação de novos medicamentos, foram as mortes relacionadas com tragédias idênticas à da sulfanilamida, tal com as anomalias congénitas de carácter epidémico, associadas à talidomida, nos anos 60.

Este facto é particularmente irónico, se considerarmos que o actual sistema de regulação de medicamentos, que garante elevados padrões de segurança, qualidade e eficácia, necessários à autorização de medicamentos para adultos, foi inicialmente desenvolvido como resposta a “acidentes terapêuticos” verificados em crianças.

Antes de qualquer adulto utilizar um medicamento, tem a garantia de que o mesmo foi testado exaustivamente, para garantir que é seguro, eficaz e de elevada qualidade, para a sua administração^[2]. A avaliação de medicamentos quanto à sua segurança e eficácia, tem beneficiado especialmente os adultos, porque além de serem em maior número que as crianças, utilizam um maior número de medicamentos.

Os medicamentos, incluindo muitos dos que são frequentemente utilizados em pediatria, são raramente estudados em crianças.

Situação Actual

Cerca de 80% do total dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos, incluem-se numa das seguintes categorias: ou não se destinam a ser utilizados em pediatria, ou contém informação incompleta em relação a este grupo etário. Porém, essa falta de indicação, não significa necessariamente que o medicamento seja ineficaz, perigoso ou contra-indicado para utilização em crianças^[3]. Aproximadamente 50% a 75% dos medicamentos utilizados em pediatria, nos Estados Unidos, não foram avaliados adequadamente em relação ao grupo etário em que são utilizados^[4]. Os dados disponíveis permitem concluir que a situação é muito idêntica na União Europeia: Num estudo realizado na Holanda, 92% das crianças hospitalizadas foram tratadas, com um ou mais medicamentos não aprovados em pediatria^[5].

Em Portugal, embora sem dados publicados, prevê-

Introduction

When sulfanilamide was discovered in the 30s, it became necessary to devise a liquid formulation that could be administered to children. Since sulfanilamide is not easily solved in water, an oral formulation elixir containing diethylene glycol was arranged. Tragically, 107 people many of them children died as victims of poisoning by diethylene glycol^[1].

In those days, medicines were evaluated based on their chemical purity, but it was not necessary to establish their safety before using them clinically. The deaths connected to tragedies similar to that of the sulphanilamide, or incidents such as the congenital anomalies of an epidemic nature associated with the use of thalidomide in the 60s, worked as a catalyst to the important changes of the legislation that regulates the evaluation of new medicines.

It is ironic to consider that the current system of medicine regulation which ensures the high standards of safety, quality and efficiency necessary to the authorization of medicines for adults was initially developed due to “therapeutic accidents” verified in children.

Before the use of any medication by an adult, he has the guarantee that it was tested exhaustively to ensure that its administration is safe, efficient and of high quality^[2]. The evaluation of medicines in relation to their safety and efficiency has mostly benefited adults, for not only are they in larger numbers than children, but they also use more medication.

Medicinal products, even those frequently used in paediatrics, are rarely studied in children.

Current Situation

About 80% of all the medicinal products approved in the United States can be included in one of the following categories: either they are not destined to be used in paediatrics or they possess incomplete information regarding that age group. However, that lack of indication does not necessarily mean that the medicine is ineffective, dangerous or unsuitable for children^[3]. Approximately 50% to 75% of the medicines used in paediatrics in the United States were not adequately evaluated regarding the age group for whom they are used^[4]. The available data allows for us to conclude that the situation is fairly similar to that of the European Union: according to a study conducted in the Netherlands, 92% of hospitalized children were treated with one or more medicines not approved for paediatrics^[5].

The state of affairs in Portugal even though there are no published figures is believed to be the same as in other European countries, since the processes and procedures of marketing authorization for medicines are quite similar, and there are no specific regulation directives concerning medication for paediatric use.

These facts reflect only “the tip of the iceberg”, since

se que a situação seja semelhante à dos restantes países europeus, como semelhantes são os processos e procedimentos de autorização de introdução no mercado, não existindo qualquer especificidade a nível regulamentar, em relação aos medicamentos para uso pediátrico.

Estes factos reflectem apenas "a ponta do iceberg", já que actualmente esta prática se tornou banal em pediatria.

A razão principal desta situação prende-se com questões de ordem económica, porque se trata de um mercado reduzido - a população pediátrica representa apenas cerca de 20% da população europeia - muito embora tenha a ver também com os elevados riscos associados aos ensaios pediátricos. Acresce a esta situação o facto da população pediátrica na Europa, ser uma população saudável.

A reduzida dimensão do mercado, torna o desenvolvimento de medicamentos em pediatria ainda menos apetecível para a indústria farmacêutica, sentindo-se esta, pouco "estimulada" a realizar esforços para melhorar esta situação. Deste modo, a indústria farmacêutica tem sido relutante em investir no desenvolvimento de tratamentos específicos em pediatria, ou em adaptar os medicamentos existentes, de forma a ir ao encontro das necessidades da população pediátrica.

Uma estimativa amplamente corroborada, é a de que cerca de três quartos dos medicamentos prescritos a crianças, não possuem informação suficiente, no âmbito da sua utilização em pediatria^[6,7,8].

A informação nos medicamentos pediátricos inclui frequentemente uma nota (isentando de responsabilidades os titulares da autorização) referindo que a segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças, ou foram estabelecidas apenas para crianças de determinadas idades. Estes "avisos legais" são particularmente frequentes para recém nascidos e bebés.

É de salientar ainda, o facto das crianças não conseguirem tomar medicamentos nas formas farmacêuticas sólidas orais, normalmente comercializadas e adaptadas a adultos, conseguindo fazê-lo apenas nos casos das formas farmacêuticas adequadas (formulações líquidas p.e.)^[9].

A utilização na prática clínica de medicamentos que não são apropriados para crianças, leva a uma situação, em que as crianças são frequentemente referidas, por alguns autores, como "órfãos terapêuticos"^[10,11]. Estes "órfãos" são geralmente excluídos de ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos, os quais são utilizados em crianças de modo empírico e por vezes questionável.

A investigação clínica em pediatria é na sua essência um assunto controverso, frequentemente discutido na actualidade. As dificuldades na realização de ensaios clínicos em crianças passam por problemas de

this practice has, nowadays, become quite common in paediatrics.

The main reasons for this situation are connected with financial issues, since it is a very small market the paediatric population represents only around 20% of the European population notwithstanding the fact that it also has to do with the high risks deriving from paediatric testing. Adding to this there is also the fact that the European paediatric population is a healthy population.

The market's limited dimension makes the development of paediatric medication even less desirable for the pharmaceutical industry, which feels little motivation to conduct efforts to improve this situation. Thus, the pharmaceutical industry has been reluctant to invest in the development of specific paediatric treatments or to adapt existing medication in order to meet the needs of the paediatric population.

It is estimated that about three quarters of the medicines prescribed to children do not possess enough information regarding their use in paediatrics^[6,7,8].

The information on paediatric medication frequently includes a note clearing the authorization issuers of any responsibility mentioning that its safety and efficiency were not established in children, or were established in children of a given age group. These "legal warnings" are most frequent towards newborns and babies.

It is also worth mentioning that children cannot take medicines in their oral, solid pharmaceutical formulas - usually commercialized and adapted for adults requiring instead adequate pharmaceutical formulas (i.e. liquid formulas)^[9].

The use of unsuitable medication for children in clinical practice leads to their often being called "therapeutic orphans" by some authors^[10,11]. These "orphans" are usually excluded from clinical trials aimed at the development of new medicines, which are used in children in empirical and often questionable ways.

Clinical research in paediatrics is, due to its own nature, a controversial matter that is often debated nowadays. The difficulties found in the execution of clinical trials are related to problems of recruitment, randomness, planning the trials in reduced samples, age group, and the use of placebos and also important problems of an ethnic nature.

Thus, the development of medicines suitable for the needs of an infant population creates a number of ethical, scientific and regulation challenges.

The practical difficulties of research involving children include the small number of children with a particular illness, the need to prepare the proper formulation of the medicine, the recruitment difficulties and the possibility that the medicine, after being approved, will only be used by a small number of

recrutamento, aleatorização, planeamento de ensaios em amostras reduzidas, escalão etário, utilização de placebo e não menos importantes problemas de índole ética.

O desenvolvimento de medicamentos apropriados às necessidades da população infantil cria desta forma, desafios éticos, científicos e regulamentares.

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 que o medicamento ao ser aprovado, vá ser utilizado apenas por um pequeno número de doentes.

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, assegurar o cumprimento dos desejos da criança, bem como o envolvimento de pediatras, nos comités de avaliação institucional.

Em termos éticos e de saúde pública, é claramente preferível testar os medicamentos em crianças, num ambiente seguro e controlado, onde os resultados irão beneficiar todas as crianças na União Europeia, em vez de permitir “experiências” diárias em crianças, que ocorrem actualmente em todos os países europeus, simplesmente porque os medicamentos não foram nunca avaliados neste grupo etário.

Utilização “Off Label”

Na Europa, calcula-se que uma média acima dos 50% dos medicamentos utilizados em crianças, nunca terão sido de facto avaliados nesta população, ou estudados para ser utilizados em crianças, mas apenas foram avaliados em adultos e não necessariamente na mesma indicação, ou patologia.

Os medicamentos actualmente existentes na Europa, normalmente não incluem informação acerca da sua segurança e eficácia na população pediátrica.

Consequentemente, a prática clínica pediátrica, particularmente nos hospitais, envolve decisões baseadas na experiência acumulada, acerca de doses, segurança e eficácia.

O conceito de medicamentos “não apropriados para crianças” envolve uma variedade de conceitos e definições, gerando com frequência sobreposição das nomenclaturas referenciadas^[12,13,14,15,16,17].

As referências consultadas permitem concluir que o termo “não aprovado” (not approved), considera medicamentos não autorizados ou contra-indicados

patients.

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.

As far as ethics and public health go, it is undoubtedly preferable to test the medicines on children in a safe, controlled environment, where the results will benefit all the children in the European Union, instead of allowing daily “experiments” as is now the case in all the European countries simply because the medicines were never tested on that age group.

“Off Label” Use

It is estimated that, in Europe, more than 50% of the medicines used in children were never actually tested on that population, or tested to be used on that population, but rather tested in adults and not necessarily for the same indication or pathology.

Most of the currently existing medicines in Europe do not usually possess information on their safety and efficiency for the paediatric population.

Consequently, the daily clinical practice especially in hospitals includes decisions about dosages, safety and efficiency, based on gained experience. The notion of medicinal products “not suitable for children” gathers a number of concepts and definitions, creating, more often than not, the overlaying of the referenced nomenclatures^[12,13,14,15,16,17].

The consulted references allow for the conclusion that the term “not approved” considers medication not authorized or unsuitable for children, produced or manipulated in a hospital environment, or without a specific dosage for paediatrics^[12,13,17].

The term “off label” refers to medication prescribed in a different manner than that recommended on the information leaflet that goes together with the medicine Summary of Product Characteristics and Patient Information Leaflets regarding age group, dosage and posology, method of administration or therapeutic indication regarding use in children^[12,13,17,18].

Some references demonstrate a high prevalence of the use of “not approved” or “off label” medicines in children, not only outside hospitals (paediatric clinics), but also in hospital inpatient units and paediatric intensive care units^[12,14,15,16,19,20,21].

This is a common practice and has become a

em crianças, produzidos ou manipulados em ambiente hospitalar, ou sem dosagem específica para pediatria^[12,13,17].

O termo “não padronizado” (off label), considera medicamentos prescritos de forma diferente da preconizada na informação que acompanha o medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), em relação à faixa etária, dose e posologia, via de administração ou à indicação terapêutica para uso em crianças^[12,13,17,18].

Existem referências que demonstram uma elevada prevalência na utilização de medicamentos “não aprovados”, ou “não padronizados” para crianças, tanto fora do hospital (consultórios pediátricos), como em unidades de internamento hospitalar e de cuidados intensivos pediátricos^[12,14,15,16,19,20,21].

Esta é uma prática comum e tem constituído uma preocupação crescente durante os últimos anos^[22,23]. O problema da utilização de medicamentos “não padronizados” para crianças é mais grave que o da utilização dos “não aprovados”, de acordo com um estudo que sugere um maior risco de toxicidade medicamentosa, associada a uma utilização “não padronizada” (off label)^[15].

Quando um medicamento de elevado benefício terapêutico é aprovado para adultos, mas não para crianças, o seu uso “off label” em pediatria não pode ser evitado da mesma forma que o seria se o medicamento não estivesse disponível no mercado. Desta forma, as diversas decisões durante o processo de desenvolvimento de um medicamento, terminando na decisão da sua autorização, são sempre tomadas contra a alternativa do uso “off label” em pediatria, e não contra a alternativa da “não utilização” em pediatria. Esta realidade foi sendo ignorada há mais de 30 anos, conduzindo à situação actual na União Europeia.

Riscos calculados?

Os médicos são confrontados com o dilema de prescreverem medicamentos para crianças, sem informação suficiente para lhes dar segurança, ou deixar os seus doentes sem terapêutica potencialmente eficaz e, por vezes, imprescindível.

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

O seu uso empírico, e sem nenhum critério científico, deixa o pediatra à mercê de dúvidas e sujeito a críticas.

A prática comum consiste em ajustar a dose de acordo com o tamanho da criança, fazendo com que, várias prescrições fiquem fora da recomendação da AIM (Autorização de Introdução no Mercado)^[1,5].

A prescrição e a utilização destes medicamentos, nas faixas etárias pediátricas, são na maioria dos casos, baseados em extrapolações de doses e/ou

growing concern for the past few years^[22,23]. According to a study that suggests a higher risk of medication toxicity associated with an “off label” use of medication, this is far more serious for children than a “not approved” use^[15].

When a medicine of high therapeutic benefits is approved for adults but not for children, its “off label” use in paediatrics cannot be avoided in the same way it could be if it were not available for sale.

Therefore, the various decisions during the development process of a medicinal product up to its authorization are always made against the alternative use of “off label” in paediatrics, and not against the alternative of “non utilization” in paediatrics. This reality has been ignored for more than 30 years, leading to the current situation in the European Union.

Calculated Risks?

Doctors face the dilemma of either prescribing medication to children without sufficient information to guarantee their safety, or leaving their patients without potentially efficient and sometimes essential therapeutics.

The utilization in children of most medicines is not supported by pharmacodynamic and pharmacokinetic results in the different age groups.

Their empirical use, with no scientific criteria, leaves paediatrics open to criticism and doubts. The common practice is to adjust the dosage to the child's size, which causes several prescriptions to be outside the recommendation of the MA (Marketing Authorization)^[13].

The prescription and utilization of these medicines in paediatric age groups are, in most cases, based on dose extrapolations and/or changes of formulations meant for adults, utterly ignoring the physiological differences between children and adults, and submitting the first to the risks of a possible unproved efficiency or non-evaluated adverse effects^[24].

When considering the question of an adult dose extrapolation to a paediatric age dose one must consider the huge weight variation in children from birth to 18 years old as well as the development differences in the metabolism and medication excretion systems^[24].

The inaccurate use of medication in paediatrics can pose considerable risks, including lack of efficiency and/or unexpected adverse effects, or even death.

There is significant scientific proof that the unauthorized or “off-label” use of medication as opposed to authorized medication is connected to a higher risk of adverse reactions^[15,25].

Children are in a stage of physiological and mental

modificações de formulações para adultos, ignorando-se completamente as diferenças fisiológicas entre crianças e adultos, e submetendo aquelas aos riscos de uma possível eficácia não comprovada, ou de efeitos adversos não avaliados^[24].

Quando se considera a questão da extrapolação da dose adulta para a idade pediátrica, há que considerar a enorme variação de peso em crianças, do nascimento aos 18 anos, bem como as diferenças no desenvolvimento dos sistemas de metabolização e excreção de medicamentos^[24].

A utilização incorrecta dos medicamentos em pediatria pode provocar riscos significativos, incluindo falta de eficácia e/ou efeitos adversos inesperados, ou mesmo a morte.

Existe evidência científica significativa, de que a utilização de medicamentos não autorizados ou em regime de “off-label”, está associada a um risco aumentado de reacções adversas, em relação aos medicamentos autorizados^[15,25].

As crianças encontram-se numa fase de desenvolvimento fisiológico e mental e por este motivo, são particularmente vulneráveis a estas reacções adversas. A implicação em termos de saúde pública, do “uso não apropriado de medicamentos” em crianças, é clara: a utilização de medicamentos não autorizados em crianças, está associada a riscos aumentados e estes não podem ser contrabalançados com um substancial benefício terapêutico.

É fundamental e prioritário assegurar que as crianças retirem benefícios dos medicamentos que lhes são administrados, e evitar a prescrição pediátrica através de um processo de tentativa e erro^[26].

Apesar dos possíveis riscos que advêm da utilização de medicamentos “não apropriados” para crianças, sabe-se que tal conduta continuará a existir até que o mercado farmacêutico disponibilize medicamentos com características adequadas às faixas etárias pediátricas, permitindo desta forma uma administração mais segura e eficaz.

Tendo em conta os dados disponíveis, afigura-se pouco provável que o actual problema de saúde pública, relativo aos medicamentos pediátricos, seja solucionado na União Europeia, na ausência de um sistema legislativo específico.

Considera-se necessária uma análise articulada da situação epidemiológica infantil, das possíveis abordagens terapêuticas e das actuais carências em matéria de disponibilidade dos medicamentos pediátricos, bem como do fenómeno das prescrições de medicamentos para crianças à margem das indicações autorizadas.

Regulamentação Europeia sobre medicamentos para uso pediátrico

A União Europeia chegou finalmente à conclusão que as crianças constituem um grupo vulnerável, distinto da população adulta. Desta forma, reconheceu que a pesquisa relacionada com medicamentos especificamente adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças, deve ser encorajada e enquadrada em termos legislativos.

development and are, therefore, particularly vulnerable to these adverse reactions. The implications of the “inappropriate use of medication in children”, as far as public health goes, are quite clear: the use of unauthorized medicines in children is associated with higher risks, which cannot be counterbalanced by therapeutic benefits.

It is essential and urgent to make sure that children benefit from the medication administered to them and avoid paediatric prescriptions through a method of trial and error^[26].

Despite the possible risks resultant from the use of medicinal products “not suitable for children”, it is known that such behaviour will continue until the pharmaceutical market makes available adequate medication to the paediatric age groups, thus allowing a safer and more efficient administration.

Considering the available data, and in the absence of a specific legislative system, it does not seem likely that the current public health problem regarding paediatric medication will be solved in the European Union.

The articulated analysis of the epidemiological situation among children and of the possible therapeutic approaches are deemed necessary, as well as the analysis of the current needs regarding the availability of paediatric medication and of the phenomena of medicine prescription to children outside the allowed indications.

European Regulation on medicines for paediatric use

The European Union has finally reached the conclusion that children are a vulnerable group; a group apart from the adult population. Accordingly it has recognised the need to encourage and sustain in legislative terms the research connected with medicines especially adapted to the children's age and stage of development.

In November 2001, the Pharmaceutical Committee of the European Commission discussed the paediatric medication issue, leading to the creation of the consulting document “Better Medicines for Children”, published by the European Commission in February 2002^[2].

In September 29, 2004, the European Commission adopted a proposal for a regulation on paediatric medicines, to be adopted by all Member States - Proposal for a European Parliament and Council regulation on medicinal products for paediatric use^[27].

The general objective of this proposal is to improve the health of children in Europe through the guarantee

Em Novembro de 2001, o Comité Farmacêutico da Comissão Europeia discutiu esta problemática dos medicamentos pediátricos, levando à génese do documento de consulta “Better Medicines for Children”, publicado pela Comissão Europeia em Fevereiro de 2002^[2].

Em 29 Setembro de 2004, a Comissão Europeia aprovou uma proposta de regulamento sobre medicamentos pediátricos, para ser adoptada por todos os Estados-membros (Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos de uso pediátrico)^[27].

O objectivo geral desta proposta consiste em melhorar a saúde das crianças da Europa através da garantia de que os medicamentos para uso pediátrico sejam objecto de investigação de elevada qualidade, do desenvolvimento e autorização de medicamentos para uso pediátrico e da melhoria da informação disponível relativa à utilização de medicamentos destinados especificamente às crianças.

Para isso, a proposta combina obrigações e medidas de incentivo (Tabela 1).

that medicines for paediatric use are the object of high quality investigation, through the development and authorization of medicines for paediatric use, and through the improvement of the available information on the use of medicinal products especially designed for children.

In order to achieve this, the proposal combines obligations and measures of encouragement (Table 1).

Tabela 1 - Elementos-chave da Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos para uso pediátrico.

Table 1 - Key elements included in the proposal for the regulation of the European Parliament and Council on medicinal products for paediatric use.

Obrigaç�o de submissão do “plano de avaliação pediátrica” (PAP) para os medicamentos inovadores <i>Mandatory submission of a Paediatric Investigation Plan (PIP) for innovating medicinal products</i>
Criação do Comité Pediátrico, (“Paediatric Committee”), na Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), que aprova o PAP <i>Creation of a Paediatric Committee within the European Medicines Agency (EMA), which approves the PIP</i>
Criação de uma Base de dados dos ensaios clínicos conduzidos de acordo com o PAP e publicação dos dados <i>Creation of a European Database containing the data on the clinical trials led by the Paediatric Investigation Plan (PIP) and publication of this data</i>
Extens�o por um período de 6 meses do “certificado suplementar de protecção”, caso a informação obtida através do “plano de avaliação pediátrica”, venha a ser incorporada do Resumo de Características do Medicamento (RCM), para medicamentos inovadores. <i>Extension for a period of six months of the supplementary protection certificate, in case the information obtained through the “Paediatric Investigation Plan” becomes incorporated in the Summary of Product Characteristics (SPC) for innovating medicinal products.</i>
Extens�o por um período de 2 anos da exclusividade de mercado para os medicamentos orf�os (actualmente com 10 anos), caso a informação obtida através do “plano de avaliação pediátrica” finalizado, venha a ser incorporada do Resumo de Características do Medicamento (RCM). <i>Extension for a period of two years of the market exclusivity for orphan medicinal products (currently with ten years), in case the information obtained through the “Paediatric Investigation Plan” becomes incorporated in the Summary of Product Characteristics (SPC)</i>
Nova categoria de autorização de comercialização para os medicamentos sem protecção de patente, chamada “autorização de uso pediátrico” (“Paediatric Use Marketing Authorisation” - PUMA), associada a um período de 10 anos de protecção de dados e comercialização. <i>A new type of MA for medicinal products without patent protection, called “The Paediatric Use Marketing Authorization” (PUMA), associated with a ten year data and marketing protection period.</i>

A natureza exacta das obrigações, das recompensas e dos incentivos deve ter em conta o estatuto de cada medicamento em questão. Esta proposta de regulamento aplicar-se-á a todos os medicamentos de que a população em idade pediátrica possa necessitar, pelo que o seu âmbito de aplicação deve abranger os medicamentos em fase de desenvolvimento e ainda sem autorização, os medicamentos autorizados ainda protegidos por direitos de propriedade intelectual e os medicamentos autorizados que já não estejam protegidos por direitos de propriedade intelectual.

Esta proposta visa o estabelecimento de um enquadramento regulamentar, que cumpra alguns objectivos considerados primordiais, os quais se destacam seguidamente.

Objectivos para todos os medicamentos

- Criação de um Comité de peritos Comité Pediátrico na Agência Europeia Medicamentos (European Medicines Agency - EMEA). A sua composição será determinada pelos recursos científicos dos 25 Estados Membros.
- Acesso privilegiado ao procedimento comunitário centralizado. Este procedimento de autorização de introdução de medicamentos no mercado, caracteriza-se pela submissão de um único pedido, uma única avaliação, uma única opinião científica e uma única autorização de introdução no mercado, válida e obrigatória em toda a União Europeia.
- Aconselhamento científico, nesta área, destinado à indústria farmacêutica.
- Criação de uma Base de Dados Europeia, para melhoria da informação disponível em relação aos medicamentos pediátricos (especialmente resultados de ensaios clínicos em pediatria).

Objectivos para os medicamentos inovadores

- Obrigação de submissão de um plano de avaliação pediátrica (PAP) - Paediatric Investigation Plan (PIP).
- Incentivo de protecção de dados de todos os novos estudos de segurança, qualidade e eficácia de medicamentos, efectuados em crianças, formalizado por uma extensão por um período de seis meses do certificado suplementar de protecção do medicamento.
- Incentivo na forma de prorrogação por um período de dois anos do período de duração da exclusividade de mercado para os medicamentos órfãos (possuem actualmente dez anos). Estes medicamentos são indicados em “doenças raras”, com muito baixa prevalência menos de 1 por 2000 doentes.

Objectivos para os medicamentos comercializados

- Criação de um novo tipo de AIM para Medicamentos de Uso Pediátrico: The Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA), associada a um período de dez anos de protecção de dados e comercialização.
- Financiamento de um programa de estudo e pesquisa no domínio da pediatria: Investigação sobre

The exact nature of the obligations, of the rewards and of the encouragement measures must bear in mind the status of each particular medicine. This regulation proposal will apply to all medicinal products needed by the paediatric population and, due to that, its application scope must comprise the medicines still in their development stage and those still unauthorized; the authorized medicines still protected by intellectual property rights; and the authorized medicines no longer protected by intellectual property rights.

This proposal aims to establish a regulatory framework that can fulfil some objectives considered as being of the utmost importance. We highlight the following:

Objectives for all medicinal products

- Creation of a committee of experts Paediatric Committee within the European Medicines Agency EMEA. Its components will be determined by the scientific resources of the 25 Member States.
- Privileged access to the centralized community procedure. This marketing authorization procedure is characterized by the submission of a single request, a single evaluation, a single scientific opinion and a single marketing authorization, which is valid and mandatory in all of the European Union.
- Scientific advice in this area destined to the pharmaceutical industry.
- The creation of a European Database destined to improve the available information on paediatric medicines (especially results of paediatric clinical trials).

Objectives for innovating medicinal products

- Mandatory submission of a Paediatric Investigation Plan (PIP)
- Encouraging the protection of data referring to all new safety, quality and efficiency trials of medicines done in children, formalized by the extension, for a period of six months, of the supplementary protection certificate for medicinal products.
- Encouraging the extension market exclusivity of orphan medicinal products for two more years (currently they possess ten years). These medicines are prescribed to treat “rare diseases” of low prevalence less than 1 in 2,000 patients.

Objectives for marketed medicinal products

- The creation of a new kind of MA aimed at Medicinal Products for Paediatric Use: The Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA), associated with a ten year data and marketing protection period.
- The financing of a study and research programme in the paediatric domain Paediatric study program: Medicines Investigation for the Children of Europe (MICE). It is currently predicted that this initiative will be led separately from the regulation proposal.

Medicamentos para as Crianças da Europa - Paediatric study program: Medicines Investigation for the Children of Europe (MICE). Actualmente é previsível que esta seja uma iniciativa conduzida separadamente, em relação à proposta do regulamento.

O Comité Pediátrico, peça fulcral deste programa de investigação, será responsável pela produção de informação, quer se trate de inventariar as necessidades terapêuticas das crianças a nível da União Europeia, de actualizar os dados existentes e elaborar bases de dados de medicamentos pediátricos, ou de centralizar os resultados dos ensaios clínicos pediátricos.

Em 13 de Março de 2006, a Comissão Europeia publicou uma comunicação relativa a uma posição semelhante à do Conselho (consultado entretanto), com o objectivo de adoptar a Proposta de Regulamento relativo a medicamentos de uso pediátrico⁽²⁸⁾.

Prevê-se que o processo de decisão comunitária relativa a este regulamento, esteja terminado durante 2006 ou 2007, sendo esta legislação de aplicação imediata em todos os Estados Membros.

Com estas medidas regulamentares bastante promissoras, espera-se que as crianças na Europa tenham um acesso mais facilitado às inovações terapêuticas, que sejam tratadas com medicamentos eficazes, na dose adequada e isentos dos riscos referidos anteriormente. Desta forma antecipa-se um ganho real de benefícios na saúde pública, traduzidos na diminuição da morbilidade e mortalidade infantil.

Conclusão

Um dos mais importantes desafios no futuro imediato, na União Europeia, é o reconhecimento de que os medicamentos administrados às crianças, devem cumprir os critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como é obrigatório para os medicamentos aprovados para os adultos. Isto significa que os medicamentos devem ser alvo de “autorizações de introdução no mercado”, específicas para crianças, para que haja um acesso total às novas inovações terapêuticas.

A investigação clínica em pediatria, evoluirá no sentido do compromisso razoável, entre a ética e a necessidade de informação farmacocinética e farmacodinâmica, que conduzam à prática terapêutica racional em pediatria.

A proposta de Regulamentação Europeia de medicamentos para uso pediátrico, recentemente aprovada pelo Parlamento Europeu, tem em vista a criação de incentivos e condições necessárias ao desenvolvimento destes medicamentos.

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

- The Paediatric Committee a vital piece of this research programme will be responsible for the production of information, whether it be listing the therapeutic needs of the children in the European Union, updating the existing data and creating data bases of paediatric medicines, or centralizing the paediatric clinical trials results.

On March 13, 2006, the European Commission published a communication sharing the same views as the Counsel which had been consulted in the meantime with the objective of adopting the Regulation Proposal regarding the paediatric medicinal products⁽¹⁸⁾.

It is expected that the decision process concerning this regulation will be completed during 2006 or 2007, and the legislation will be immediately applicable to all Member States.

Through these extremely promising regulatory measures, it is expected that children in Europe will not only acquire an easier access to therapeutic innovations, but also be treated with effective medicines, with adequate dosages and be free of the mentioned risks. As a consequence, one can envision a real gain of benefits as far as the public health is concerned, meaning the decrease of morbidity and mortality among children.

Conclusion

One of the most important challenges in the European Union, in the near future, is the acknowledgement that medicinal products administered to children must comply with quality, safety and efficiency criteria just as the medicines approved for adults. This means that in order for there to be a total access to new therapeutic innovations, these medicines must have specific “marketing authorizations” for children.

The clinical research in paediatrics will evolve towards a reasonable compromise between ethics and the need for pharmacodynamic and pharmacokinetic information that conducts to a rational therapeutic practice in paediatrics.

The European Regulation proposal on medicinal products for paediatric use, recently approved by the European Parliament, aims at creating encouragement measures and the necessary conditions to the development of these medicines.

The health and wellbeing of children must be a fundamental concern in all societies, for they truly are the future.