

COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
ATRIBUIÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA DE ASSUNTOS REGULAMENTARES



**REQUISITOS REGULAMENTARES PARA O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA
USO EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA NA EUROPA E NOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA**

Simão da Silva Paiva
Carteira Profissional 19949 | Membro C-3629

Agosto 2023

Resumo

No mundo desenvolvido ocidental aproximadamente 20% dos pacientes com cancro pediátrico morrem da doença ou de outras complicações relacionadas com a doença, enquanto que cerca de 80% das crianças sobrevivem ao cancro. Apesar dos avanços recentes que se refletem no melhoramento das taxas de sobrevivência e cura em muitas neoplasias pediátricas, o cancro continua a ser a principal causa de morte por doença em crianças e adolescentes, devido às altas taxas de refratariedade de alguns tipos de cancro, e ao desenvolvimento de subsequente resistência e recorrência.

Nos Estados Unidos os esforços legislativos com respeito a medicamentos pediátricos focam-se principalmente em dois regulamentos, o PREA (Pediatric Research Equity Act) e o BPCA (*Best Pharmaceuticals for Children Act*). Já na EU, a Regulação Europeia de Medicamentos Pediátricos é feita através do Regulamento (CE) No 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico. A característica distintiva do BPCA, por comparação com o PREA, é o seu carácter voluntário, enquanto que o PREA habilita a FDA a requisitar aos requerentes (carácter obrigatório) de novas NDA e BLA, bem como de sNDA e sBLA (nova indicação terapêutica, ou novas formas farmacêuticas, ou novas vias de administração), uma avaliação de segurança e eficácia do medicamento em desenvolvimento em adultos em todas as populações pediátricas relevantes. No entanto a maioria dos cancros em adultos raramente ocorrem em crianças.

Em oncologia pediátrica a necessidade médica não atendida permanece consideravelmente elevada apesar dos esforços dos legisladores, mas têm existido esforços de aproximação e harmonização por parte da EMA, da FDA e outras autoridades do panorama global. Deram-se recentemente alterações no contexto regulamentar do desenvolvimento de medicamentos pediátricos que se espera possam vir a atender a muitas das lacunas de versões anteriores, e outras revisões estão ainda em curso. Este trabalho visa discutir as diferenças e similaridades dos contextos regulamentares pediátricos na União Europeia (EU) e nos Estados Unidos da América (EUA), bem como apresentar uma reflexão crítica da eficácia da legislação pediátrica, e do estado da arte, focado em oncologia pediátrica onde a necessidade médica não atendida permanece consideravelmente elevada apesar dos esforços dos legisladores.

Palavras Chave: Medicamentos Pediátricos, Oncologia, Colaboração, Investigação & Desenvolvimento.

*“When you have exhausted all possibilities, remember this:
You haven’t.”*

Thomas Alva Edison

Disclaimer: As opiniões e considerações expressas neste trabalho refletem somente a minha posição e interpretação pessoal e nunca, em momento algum, a visão, interpretação ou posição do meu empregador.

Índice

Resumo	2
Palavras Chave.....	2
Índice de Figuras	6
Índice de Tabelas.....	6
Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Legislação pediátrica na UE e nos EUA	9
2.1 Enquadramento Regulamentar nos EUA.....	9
2.2 Enquadramento Regulamentar na União Europeia	12
3. Isenções e prorrogações na UE e EUA.....	15
3.1 Critérios de isenção da condução de um plano de investigação pediátrica (PIP ou PSP)	15
3.2 Critérios para a obtenção de uma prorrogação (deferral)	16
4. Obrigações, Recompensas ou Incentivos.....	17
4.1 Obrigações – O preço do não comprimento de um plano pediátrico.....	17
4.2 Recompensas e Incentivos	18
5. <i>Timing</i> de submissão de um plano de investigação pediátrica (PIP ou PSP) ou waiver.....	22
6. Aproximação Regulamentar – Colaboração EMA-FDA.....	23
6.1 Procedimento de Common Commentary na submissão inicial de PIPs e PSPs	23
6.2 Chamadas do Grupo Pediátrico (<i>Pediatric Cluster Calls</i>)	24
6.3 Colaboração em Reuniões Regulamentares	24
7. Revisão da Legislação de Medicamentos Pediátricos Europeia.....	25
7.1 Análise do impacto do atual Regulamento de Medicamentos Pediátricos Europeia	25
7.2 Nova Proposta de alteração do regulamento pediátrico na UE.....	27
8. Revisão da Legislação de Medicamentos Pediátricos Americana	29
8.1 Impacto do RACE for Children Act	29
9. Conclusão	30
Bibliografia	32

Índice de Figuras

Figura 1 - Taxa global de sobrevivência de cancro pediátrico no período 2010-2019 em Portugal em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos ⁴	8
Figura 2 - Taxa de incidência de tumores pediátricos em Portugal, 2010-2019 ⁴	10
Figura 3 - Figura explanatória do processo de determinação da patologia de uma PIP ou Waiver ¹³	14
Figura 4 – Timing de submissão de um plano de investigação pediátrica ou waiver na UE e EUA ¹⁸	22

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tabela comparativa dos regulamentos da PREA e BPCA (EUA).....	11
Tabela 2 - Critérios de isenção da condução de estudos pediátricos (Waiver)	15
Tabela 3 - Critérios de prorrogação de estudos pediátricos (deferral).....	17
Tabela 4 - Relatórios anuais de um PIP em falta ao longo da última década ¹⁶	18
Tabela 5 – Recompensas e incentivos dos atos legislativos pediátricos na UE e EUA.....	19
Tabela 6 - Requisitos para elegibilidade a incentivo/ recompensa	20
Tabela 7 - Legislação em revisão com possível impacto no quadro geral de desenvolvimento de medicamentos pediátricos.....	27
Tabela 8 - Medidas destacadas da revisão da regulação pediátrica europeia	28

Abreviaturas

AIM	Autorização de introdução no mercado
BLA	Autorização de introdução no mercado nos EUA para biológicos / <i>Biologics Licence Application</i>
B EOP2	Reunião de fim de fase 2 de tipo B com a FDA
BPCA	<i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
CE	Comissão Europeia
CJEU	Tribunal Europeu de Justiça / <i>Court of Justice of the European Union</i>
EMA	Agencia Europeia do Medicamento / European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Agencia Americana Alimentar e do Medicamento / Food and Drug Administration
FI	Folheto Informativo
NCI	Instituto Nacional Americano contra o Cancro / National Cancer Institute
NDA	Autorização de introdução no mercado nos EUA para sintéticos / <i>New Drug Application</i>
OS	Taxa de sobrevida / <i>Overall survival</i>
OS5	Taxa de sobrevida a 5 anos / <i>5-year overall survival</i>
PDCO	Comité pediátrico da EMA / <i>Pediatric Committee</i>
PE	Parlamento Europeu
PeRC	Comité pediátrico da FDA / <i>Pediatric Review Committee</i>
PIP	Plano de investigação pediátrica Europeu
PPSR	Plano de investigação pediátrica Americano voluntario / <i>Proposed Pediatric Study Request</i>
PREA	<i>Pediatric Research Equity Act</i>
PSP	Plano de investigação pediátrica Americano obrigatório / <i>Pediatric Study Plan</i>
PUMA	Autorização de introdução no mercado para uso pediátrico / <i>Pediatric Use Marketing Authorization</i>
RCM	Resumo da Características do Medicamento
sBLA	Autorização de introdução no mercado suplementar nos EUA para biológicos / <i>Supplementary Biologics Licence Application</i>
sNDA	Autorização de introdução no mercado suplementar nos EUA para sintéticos / <i>Supplementary New Drug Application</i>
SPC	Proteção suplementar de patente / <i>Supplementary patent certificate</i>
UE	União Europeia
WR	Solicitação formal escrita para condução de um plano pediátrico (FDA) / <i>Written request</i>

1. Introdução

No mundo desenvolvido ocidental aproximadamente 20% dos pacientes com cancro pediátrico morrem da doença ou de outras complicações relacionadas com a doença¹. Enquanto que cerca de 80% das crianças sobrevivem ao cancro, o custo da cura é muitas vezes inaceitavelmente alto. Muitos pacientes que permanecem vivos muito tempo após o tratamento, experienciam sequelas que muitas vezes representam perigo de vida e vêm o seu estilo de vida ser significativamente alterado².

Desde 2000, na Europa, os tempos de sobrevida de crianças e adolescentes com cancro atingiram um plateau, verificam-se continuamente cerca de 6 000 mortes por ano, permanecendo o cancro como a principal causa de morte em crianças e adolescentes por motivo de doença, a partir de 1 ano de idade³.

Em Portugal, no período 2010-2019, a sobrevivência global a 5 anos de doentes com neoplasias pediátricas foi de 84,7% (83,5% para rapazes e 86,0% para raparigas). Para todos os grupos de diagnóstico, a sobrevivência a 5 anos foi sempre superior a 65%, sendo que os linfomas, os retinoblastomas, os tumores renais, os tumores das células germinativas e os melanomas apresentam uma sobrevivência a 5 anos superior a 90%⁴.

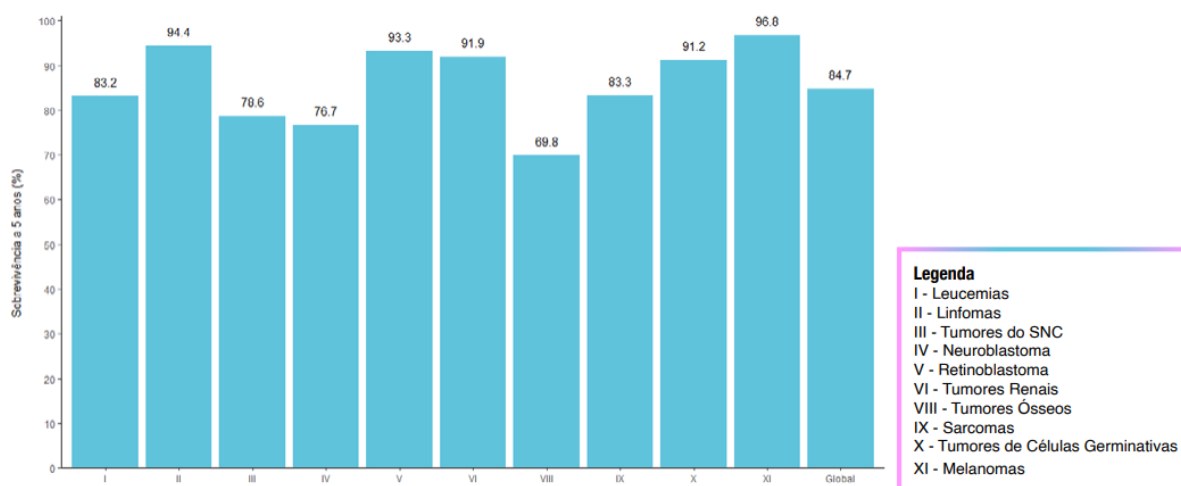


Figura 1 - Taxa global de sobrevivência de cancro pediátrico no período 2010-2019 em Portugal em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos⁴.

Apesar dos avanços recentes que se refletem no melhoramento das taxas de sobrevida e cura em muitas neoplasias pediátricas, o cancro continua a ser a principal causa de morte por doença em crianças e adolescentes, devido às altas taxas de refratariedade de alguns tipos de cancro, e ao desenvolvimento de subsequente resistência e recorrência^{5,6}.

Aquando da implementação do regulamento da Comissão Europeia (CE) No 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico em 2007, estimava-se que mais de 50% dos medicamentos administrados a crianças e adolescentes na Europa, estariam a ser usados *off-label* e não tinham sido sujeitos a ensaios clínicos em crianças, sendo somente estudados em adultos e muitas vezes em indicações terapêuticas diferentes daquelas para que estavam a ser utilizados em crianças⁷. Entre os problemas que resultam da ausência de dados clínicos robustos na população pediátrica incluem-se a ausência de informação

adequada acerca da dose apropriada para população pediátrica, o que pode levar por um lado a um maior risco de reações adversas incluindo a morte em casos mais extremos como, por outro lado, a administração de uma dose sub-terapêutica. A ausência, de formulações adequadas ao uso pediátrico contribuem também para erros de administração, que podem também resultar nas consequências acima mencionadas.

Para além da necessidade de mais e melhores medicamentos oncológicos para crianças e adolescentes, para muitos destes pacientes que têm à sua disposição poucas opções terapêuticas, os ensaios clínicos continuam a ser uma opção importante de tratamento, principalmente para pacientes que esgotam outras possibilidades de um tipo de tratamento dito *standard*, por motivos de refratariedade, ou recorrência.

A necessidade de mais e melhor investigação em oncologia pediátrica é reconhecida globalmente. As forças e as tendências do mercado por si só, provaram-se insuficientes na estimulação da investigação adequada e necessária para desenvolver mais e melhores medicamentos para crianças e adolescentes com cancro e outras patologias. Por esse motivo nas últimas duas décadas e meia, alguns dos legisladores mais influentes do mundo, incluindo a União Europeia e os Estados Unidos da América, iniciaram esforços legislativos com vista a criar mecanismos que levem as empresas farmacêuticas a, como parte do normal ciclo de desenvolvimento de um novo medicamento, considerar a possível pertinência da utilização desse mesmo medicamento para tratamento de populações pediátricas, e a desenvolvê-lo gerando dados que suportem o seu registo, se o medicamento demonstrar um rácio risco-benefício favorável em determinados tipos de cancro pediátrico. Tanto a EMA como a FDA têm como requisito para aceitação de um pedido de AIM, nova indicação terapêutica, nova formulação, ou nova via de administração de medicamentos *on-patent*, a apresentação de dados clínicos em população pediátrica, ou a existência de um plano de investigação pediátrica deferido (*deferral*) acordado previamente com a agência, ou a existência de uma isenção (*waiver*) também previamente acordada com a Agência.

Este trabalho, desenvolvido no âmbito da candidatura ao título de Especialidade em Assuntos Regulamentares, pela Ordem dos Farmacêuticos Portuguesa visa discutir as diferenças e similaridades dos contextos regulamentares pediátricos na União Europeia (EU) e nos Estados Unidos da América (EUA), bem como apresentar uma reflexão crítica da eficácia da legislação pediátrica, e do estado da arte, focado em oncologia pediátrica onde a necessidade médica não atendida permanece consideravelmente elevada apesar dos esforços dos legisladores.

2. Legislação pediátrica na UE e nos EUA

2.1 Enquadramento Regulamentar nos EUA

Nos Estados Unidos os esforços legislativos com respeito a medicamentos pediátricos focam-se principalmente em dois regulamentos, o PREA (Pediatric Research Equity Act) e o BPCA (*Best Pharmaceuticals for Children Act*).

A característica distintiva do BPCA, por comparação com o PREA, é o seu carácter voluntário. Outras características-chave diferenciadoras entre PREA e BPCA podem ser encontradas na **Tabela 1**. O BPCA proporciona um incentivo financeiro a indústria, através da concessão de exclusividade pediátrica ao medicamento em todas as suas indicações aprovadas, incluindo indicações em adultos, para estudar, voluntariamente, através da

execução de um plano de investigação pediátrica acordado com a FDA, o efeito desse mesmo medicamento em populações pediátricas. Esta provisão que confere exclusividade pediátrica à indústria, uma vez completo o plano de investigação pediátrica, foi introduzida na legislação americana em 1997 através do FDA *Modernization Act*, sendo, portanto, cerca de 10 anos mais velho que a legislação pediátrica europeia. Apesar do seu carácter voluntário, este mecanismo pode ser iniciado tanto pelo requerente da indústria através da submissão de um PPSR voluntário, como pela própria FDA através da emissão de uma solicitação formal escrita, conhecida nos círculos regulamentares como um *Written Request (WR)*, uma vez identificado pela FDA que um determinado medicamento tenha potencial para suprir uma reconhecida necessidade médica não atendida na população pediátrica. Conforme referido acima este mecanismo tem carácter voluntário e a indústria não tem obrigação de completar um plano de investigação pediátrica em resposta a um WR emitido pela FDA.

O PREA é por sua vez introduzido no quadro legislativo dos EUA após o BPCA, em 2003, aproximadamente 4 anos antes do lançamento de regulação pediátrica europeia. Com este novo ato legislativo a FDA fica habilitada a requisitar aos requerentes de novas NDA e BLA, bem como de sNDA e sBLA (nova indicação terapêutica, ou novas formas farmacêuticas, ou novas vias de administração), uma avaliação de segurança e eficácia em todas as populações pediátricas relevantes. No contexto do PREA conforme concebida em 2003 por populações relevantes deve entender-se na mesma doença ou população pediátrica que está a ser estudada, por meio de investigação clínica, em adultos. Um exemplo do acima descrito seria o seguinte, para atender aos requisitos regulamentares de uma futura submissão em pacientes adultos com cancro do pulmão, de acordo com o PREA, o requerente está obrigado a avaliar o efeito do mesmo medicamento na população pediátrica com cancro do pulmão. Para entender o sucesso da PREA, conforme concebida em 2003, na promoção de mais e melhor investigação clínica em populações pediátricas oncológicas, basta ter presente que a maioria dos cancros em adultos raramente ocorrem em crianças. Em Portugal entre 2010 e 2019 os três principais tipos de tumores em crianças de idade inferior a 15 anos foram leucemias (26,7%), tumores do sistema nervoso central (23,8%) e linfomas (15,0%)⁴ e estes são também os tipos de tumores pediátricos mais frequentes do mundo desenvolvido ocidental. Enquanto que entre os cancros mais comuns em adultos destacam-se os cancros do pulmão, mama e próstata, e entre os mais mortais encontram-se o cancro do pulmão, fígado e estômago⁸.

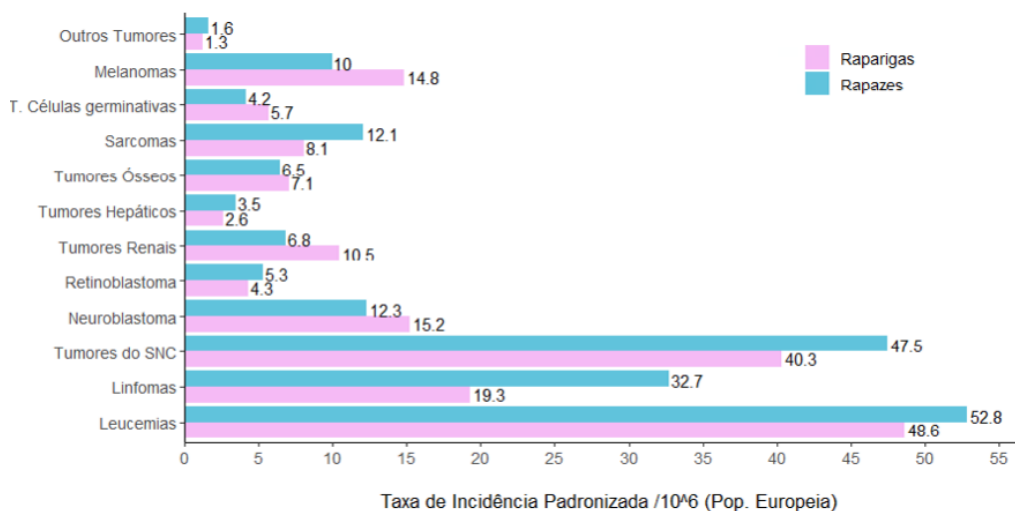


Figura 2 - Taxa de incidência de tumores pediátricos em Portugal, 2010-2019⁴

Para além disso, as indicações órfãs em adultos (doença que afeta menos de 200 mil pessoas em todo o território dos Estados Unidos), são nesta versão de 2003 do PREA consideradas isentas de desenvolvimento de estudos em populações pediátricas, o que não deixa de ser um contrassenso, mais tarde reconhecido e corrigido pelo legislador americano, uma vez que um grande número de cancros pediátricos são também doenças consideradas órfãs pela definição da FDA. Os critérios para *waivers* serão abordados em mais detalhe mais a frente neste documento.

Contudo deu-se um desenvolvimento importante relativamente recente, que se espera poder vir a melhorar as perspetivas futuras no que toca ao desenvolvimento de medicamentos oncológicos em populações pediátricas nos EUA. Trata-se do *Reauthorization Act* de 2017, secção 504 da FDARA, também denominado RACE (*Research Acceleration for Cure and Equity*) for Children Act. Este ato legislativo, reconhecendo algumas falhas importantes da PREA de 2003, altera os seus requisitos para os requerentes de novas NDA e BLA, bem como de sNDA e sBLA submetidas após 18 de agosto de 2020. Com esta alteração, o legislador americano insere na legislação o conceito de plano de investigação pediátrico com base no mecanismo de ação da molécula ou do princípio ativo, sobrepondo-se assim à mais antiga versão de 2003 do PREA em que o requerente estava obrigado exclusivamente a estudar em população pediátrica a mesma doença visada pelo plano desenvolvimento do medicamento em adultos. Esta alteração leva, no campo da oncologia pediátrica, à criação por parte da FDA, em colaboração com o NCI (National Cancer Institute) e a comunidade científica voltada para a investigação em oncologia pediátrica, à criação de 2 listas de alvos terapêuticos relevantes⁹ e não relevantes¹⁰ para serem investigados em oncologia pediátrica. Estas duas listas incluem 1) alvos moleculares para os quais existe evidência científica e/ou plausibilidade biológica que sugerem a sua potencial relevância na progressão e/ou crescimento de um ou mais cancros pediátricos, e 2) alvos moleculares para os quais existe evidência que indica não estarem envolvidos de crescimento e/ou progressão de tumores pediátricos. Estas 2 listas, frequentemente revistas à luz do avanço do conhecimento científico, devem ser entendidas somente como *guidance* para a indústria, não sendo vinculativas, isto é, não significam automaticamente que se o mecanismo de acção de um novo medicamento em desenvolvimento se inserir na lista 1 ou 2 levarão respetivamente a obrigatoriedade de desenvolvimento de um plano de investigação pediátrica ou a concessão de uma isenção (*waiver*), sendo no entanto uma indicação importante do pensamento da FDA, antes do início das discussões dos requisitos pediátricos com a agência. De realçar de forma sintética, que o *RACE for Children Act* de 2017 (efetivo deste 18 de Agosto de 2020) elimina também a isenção dos medicamentos com indicações órfãs de conduzirem estudos em populações pediátricas, uma vez que a partir de então, conforme acima explicado, o foco do desenvolvimento pediátrico deixa de estar na indicação em adultos e passa agora para uma avaliação mais holística do mecanismo de ação da molécula e da sua potencial aplicabilidade em todo e qualquer tipo de cancro pediátrico onde exista plausibilidade biológica e / ou evidência da sua potencial relevância na progressão e/ou crescimento de um ou mais cancros pediátricos.

Tabela 1 - Tabela comparativa dos regulamentos da PREA e BPCA (EUA)

	PREA 2003	PREA 2017	BPCA
Molécula	Sintéticos e Biológicos	Sintéticos e Biológicos	Sintéticos e Biológicos
Obrigatoriedade	Obrigatório	Obrigatório	Voluntário

	PREA 2003	PREA 2017	BPCA
Estudos requeridos	Exclusivamente na população pediátrica correspondente a indicação em adultos	Abordagem holística com base no mecanismo de ação	Todas as indicações pediátricas, independentemente das indicações aprovadas em adultos
Isenções^a	Indicações Órfãs	A isenção da condução de estudos pediátricos em indicações órfãs é eliminado da PREA em 2017 com o <i>RACE for Children Act</i> .	N/A
Resultados dos estudos devem constar do rotulagem aprovada	Sim	Sim	Sim

a - Ver secção 3.1 (*waivers*) abaixo para mais detalhe em relação a *waivers*.

Seria omissos se terminasse esta secção sem abordar o papel do PeRC (*Pediatric Review Committee*) um comité interno da FDA em tudo análogo ao PDCO da EMA mas com as devidas diferenças. Foi criado em 2007 e tem como principal foco de atividade a revisão de informação pediátrica submetida a agência no âmbito do PREA e BPCA, mencionados acima. O âmbito do PeRC inclui também a revisão de pedidos de isenção (*waivers*) e prorrogações (*deferrals*).

2.2 Enquadramento Regulamentar na União Europeia

A Regulação Europeia de Medicamentos Pediátricos (Regulamento (CE) No 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico) foi lançada em 2007, sendo, portanto, o seu lançamento posterior a BPCA e a versão da PREA de 2003. Este Regulamento tem como principal objetivo melhorar a saúde das crianças e adolescentes e aumentar a disponibilidade e o acesso a medicamentos oncológicos e outros, para crianças e adolescentes na União Europeia, mas também, assegurar que os medicamentos de uso pediátrico são sujeitos a investigação de elevada qualidade, tornando assim o desenvolvimento de medicamentos pediátricos uma parte integrante do processo de desenvolvimento de medicamentos para adultos¹¹.

Entre muitas outras coisas, este regulamento no seu artigo terceiro, estabelece a criação de um Comité Pediátrico no quadro da Agência Europeia de Medicamentos, anteriormente criada pelo Regulamento (CE) no.726/2004, e doravante denominado PDCO (Comité pediátrico).

A principal missão do PDCO, é a de oferecer aconselhamento científico através da avaliação de planos de investigação pediátricos submetidos a agência (PIPs). Planos estes que determinam os estudos que as empresas farmacêuticas necessitam de conduzir em crianças e adolescentes aquando do desenvolvimento de um novo medicamento. As PIPs são compostas por estudos clínicos e outros, meticolosamente planeados e discutidos entre a Agência e o requerente, que tem como objetivo gerar dados de segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia, e cujo objetivo final será a utilização desses dados, se promissores, para o registo de uma nova indicação terapêutica pediátrica (i.e. alteração tipo II C.I.6.a) ou um novo medicamento pediátrico (i.e. nova AIM). Nas atividades anteriormente descritas incluem-se também a avaliação da aplicabilidade de isenções (*waivers*) totais ou parciais do planeamento e execução de PIPs, bem como de derrogações (*deferrals*) desses

planos, comumente até que mais dados permitam sustentar a segurança do uso dos novos medicamentos em populações pediátricas em contexto de ensaio clínico (ex. resultados de estudos não-clínicos ou novos dados clínicos em adultos).

Convém esclarecer que embora o PDCO possa ser solicitado, pelo requerente ou pelo CHMP, a emitir um parecer sobre se o requerente executou rigorosamente aquilo que foi anteriormente estipulado no PIP (denominado *PIP compliance check*), e possa também emitir pareceres sobre qualidade, segurança e/ou eficácia de medicamentos para uso pediátrico, quando solicitado pelo CHMP, a avaliação de pedidos de AIM com indicações terapêuticas pediátricas, bem com a introdução de novas indicações pediátricas em medicamentos já aprovados para utilização em adultos, é da exclusiva responsabilidade do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

Ao contrário do sentido legislativo da PREA de 2003, na Europa o Regulamento dos Medicamentos Pediátricos (CE) no 1901/2006 não restringe o estudo de um novo medicamento a indicação em estudo em adultos, e esta é uma diferença chave entre o enquadramento regulamentar de medicamentos pediátricos na Europa e nos Estados Unidos. A posição do legislador Europeu é de que restringir a investigação pediátrica somente à indicação proposta em adultos ignoraria a necessidade médica não atendidas de muitas patologias pediátricas. Esta posição é reforçada pelo mediático caso levado ao Tribunal Europeu de Justiça (CJEU) em 2011 pelo requerente Nycomed Danmark ApS, solicitando que a decisão da EMA de rejeitar o seu pedido de *waiver*, para o agente de diagnóstico por ultrassons para visualização de perfusão miocárdial, perflubutano, fosse revista e o *waiver* concedido. De forma muito abreviada o argumento do requerente era de que a doença só existia em adultos e, portanto, considerava-se isento de conduzir qualquer estudo pediátrico com o seu medicamento, do qual o PDCO, a EMA e posteriormente o CJEU discordaram. A razão da discordância pode ser explicada, uma vez entendido o conceito de patologia à luz do regulamento pediátrico europeu. Embora perfusão miocárdial ocorra única e exclusivamente em adultos, as patologias que lhe dão origem ocorrem também em crianças e dessa forma, o requerente está obrigado a conduzir estudos em população pediátrica¹². Sendo a primeira conhecida disputa jurídica levada ao CJEU questionando uma decisão da EMA em matérias pediátricas, o caso estabelece um precedente jurídico importante para futuras disputas saindo a posição da EMA reforçada do caso.

Neste momento o leitor, se não for versado no tema, deve estar a perguntar-se, qual será então o âmbito e o alcance do plano de investigação pediátrica na Europa, por comparação com os EUA. Será baseado no mecanismo de ação conforme a mais recente alteração a PREA de 2017 nos EUA? Na verdade, não é baseado no mecanismo de ação do medicamento, apesar de PIPs baseadas no mecanismo de ação na Europa serem possíveis. Existem vários exemplos de PIPs baseadas no mecanismo de ação em medicamentos oncológicos na Europa ao longo dos anos, e na minha opinião pessoal provam-se muitas vezes a estratégia regulamentar certa para medicamentos com várias indicações terapêuticas em adultos, mas esta é uma análise que tem que ser feita caso a caso e não existe uma solução única para todos os casos. Conforme referido, apesar de serem uma opção, de serem muitas vezes vistas como parte de uma estratégia regulamentar de longo prazo acertada, e não serem uma novidade na UE, as PIPs baseadas no mecanismo de ação em medicamentos oncológicos na Europa também estão longe de ser a regra, uma vez que não possuem carácter obrigatório. Durante algum tempo especulou-se que a nova proposta da CE (ver secção 7.2) para revisão da regulação pediátrica europeia pudesse trazer consigo a obrigatoriedade de desenvolver PIPs com um âmbito abrangente, baseado no Mecanismo de Ação. A proposta legislativa da CE é discutida em maior detalhe, mais a frente neste trabalho, na secção 7.2.

Mas qual é então o âmbito e o alcance da indicação pediátrica alvo de uma PIP, a que todos os requerentes tem que atender, i.e. de carácter obrigatório? A resposta centra-se na discussão da definição da patologia da doença (em inglês condição da doença, i.e. *condition*). O regulamento pediátrico CE no 1901/2006 não define o conceito de uso pediátrico potencial em relação à indicação proposta em adultos, e a guideline 2008/C243/01 define patologia (qualquer desvio à estrutura ou função normal do corpo, manifestado através de um conjunto característico de sinais e sintomas - em regra geral, uma doença distintamente reconhecida ou uma síndrome) no entanto não esclarece qual a relação que esta deve ter com a indicação proposta em adultos. A EMA emitiu em 2012 uma política acerca da determinação da patologia numa PIP ou *waiver* (EMA/272931/2011), por forma a assegurar consistência e previsibilidade na forma como a patologia é identificada nas PIP e waivers acordados entre Agência e requerente.

A patologia definida na PIP, uma vez acordada, determinará o teto para além do qual a investigação em população pediátrica não irá no sistema hierárquico escolhido.

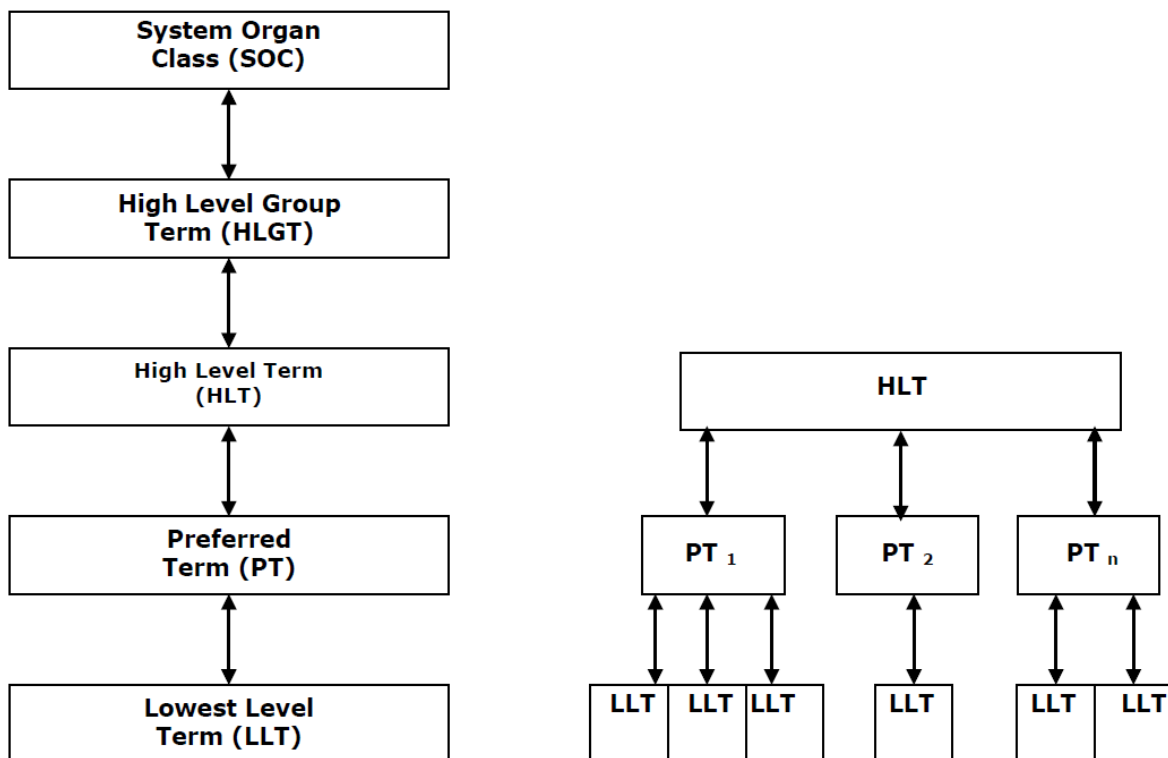


Figura 3 - Figura explanatória do processo de determinação da patologia de uma PIP ou Waiver¹³.

O esquema da esquerda na **Figura 3** representa a estrutura hierárquica do MedDRA e da direita a relação entre HLT e PTs.

Na prática o que faz o PDCO é identificar o HLT que se relaciona com a indicação proposta em adultos (ver esquema da esquerda na **Figura 3**) e esta será na PIP identificada como a patologia. Uma vez definido o HLT (i.e. a patologia da PIP), este mesmo HLT e todos os PTs lá contidos serão considerados para a condução de estudos pediátricos (ver esquema da direita na **Figura 3**).

A determinação da patologia nem sempre é uma decisão absolutamente clara e objetiva e muitas vezes o exercício de determinação do termo MedDra que corresponde à patologia da indicação estudada em adultos, é um pouco um exercício de negociação entre a agência e o requerente, tentando equilibrar por um lado a investigação de um potencial uso pediátrico de um medicamento numa indicação onde exista uma necessidade médica não atendida, e por outro, não obrigando o requerente a conduzir investigação pediátrica vista como demasiado extensa. A escolha da patologia para inclusão numa PIP ou waiver é um momento absolutamente estratégico e determinante no desenvolvimento da estratégia regulamentar pediátrica de um novo medicamento.

3. Isenções e prorrogações na UE e EUA

3.1 Critérios de isenção da condução de um plano de investigação pediátrica (PIP ou PSP)

Os critérios para obtenção de um waiver à execução de um PIP ou PSP na UE ou EUA respetivamente, convergem nos seguintes pontos: (1) que o produto é ineficaz ou inseguro na população pediátrica, (2) a doença só ocorre em adultos, e (3) o produto não representa um benefício terapêutico relevante / significativo em relação a tratamentos já disponíveis para a população pediátrica.

Quanto as principais diferenças entre as duas regiões e começando de baixo para cima na **Tabela 2**, os EUA têm mais um critério para waiver do que a UE (4). No caso de tentativas razoáveis de produzir uma formulação pediátrica para uma determinada faixa etária falharem a FDA pode conceder ao requerente, se considerar as tentativas efetuadas razoáveis, um *waiver* parcial para uma faixa etária da população pediátrica. Já para a EMA, no geral, a exequibilidade não é um argumento considerado para a obtenção de um waiver e os waivers em determinadas faixas etárias são mais difíceis de obter que nos EUA pela razão acima descrita. Dificuldades no desenvolvimento de formulações pediátricas ou dificuldades de execução de ensaios clínicos não são considerados pela EMA na obtenção de um *waiver*. Tanto assim é que enquanto na UE o critério considerado para obtenção de waiver é de que a doença ou patologia só ocorre em adultos, o critério dos EUA é bem mais largo e, mais uma vez, a exequibilidade é tomada em conta. O conceito de ensaio clínico impossível ou impraticável (ex. o número de pacientes é muito pequeno ou os pacientes encontram-se geograficamente dispersos) só existe nos critérios para waiver dos EUA (2).

Tabela 2 - Critérios de isenção da condução de estudos pediátricos (Waiver)

	EUA	UE
1	Existe evidência robusta que sugere que o medicamento é ineficaz ou inseguro na população pediátrica.	O medicamento ou classe de medicamentos e provavelmente ineficaz ou inseguro numa parte ou a totalidade da população pediátrica.
2	Os estudos necessários para execução da PSP são impossíveis ou impraticáveis (ex. O número de pacientes é muito pequeno ou os pacientes encontram-se geograficamente dispersos).	A doença ou patologia só ocorre em adultos.

	EUA	UE
3	O medicamento em questão não representa um benefício terapêutico relevante (<i>meaningful</i>) em relação a tratamentos já disponíveis a população pediátrica (a) e é pouco provável que venha a ser utilizado num número substancial de pacientes pediátricos (b). Ambos os critérios (a) e (b) tem que se verificar para que o waiver seja aplicável.	O medicamento em questão não representa um benefício terapêutico significativo (<i>significant</i>) em relação a tratamentos já disponíveis a população pediátrica.
4	Tentativas razoáveis de produzir uma formulação pediátrica para uma determinada faixa etária falharam (waiver parcial).	

Perante isto, o leitor facilmente concluirá que existe disparidade na avaliação de pedidos de waiver na UE e nos EUA que resulta muitas vezes na existência de um plano de desenvolvimento pediátrico numa região, mas não na outra. A importância da harmonização dos critérios para condução de ensaios clínicos em populações pediátricas a nível global, uma vez que muitas vezes estamos perante doenças raras com populações geograficamente dispersas é abordada mais à frente neste trabalho, com particular destaque na conclusão.

No seguimento do ponto 2 da **Tabela 2**, ambas as regiões têm também guidance sobre se uma certa patologia em adultos se qualifica para um waiver por não ocorrer em adultos e conforme seria de esperar mais uma vez existem diferenças. A FDA tem disponível uma lista de patologias que qualificam para um waiver completo (i.e. não parcial) por a condição em adultos não ocorrer, ou ocorrer raramente em adultos, e/ou estudos na população pediátrica seriam impossíveis ou impraticáveis. Mais uma vez o conceito de exequibilidade (i.e. estudo impraticável) esta presente neste documento, e é tido em consideração na elaboração desta lista¹⁴. Um exemplo de uma das patologias lá presente é o cancro da mama.

Já a EMA aborda o tema de uma maneira mais detalhada, restritiva e mais baseada em evidência disponível, na minha opinião, uma vez que não tem somente uma lista de patologias que não ocorrem em crianças como a FDA, mas sim uma lista de uma classe de medicamentos que, associada a uma determinada patologia, se sabe não apresentarem benefício para as crianças e adolescentes (*class waiver list*). Assim um medicamento não precisa somente de estar a ser desenvolvido em adultos para uma patologia lá descrita, conforme acontece com a lista da FDA, o medicamento precisa também de pertencer a uma classe de medicamentos descrita nesta *class waiver list*. Exemplos de classes de medicamentos que são qualificados para um *class waiver* na UE para o tratamento de cancro da mama em adultos são os taxoides de primeira geração, os moduladores do recetor de androgénio, estrogénio, e produtos metabólicos de hormonas sexuais, as hormonas sexuais e de crescimento, bem como os seus fatores inibitórios, os anticorpos destinados aos alvos HER ou EGFR, e os análogos da pirimidina¹⁵.

3.2 Critérios para a obtenção de uma prorrogação (deferral)

Os critérios para obtenção de uma prorrogação à execução de um PIP ou PSP na UE ou EUA respetivamente, convergem de um modo geral, nos seguintes pontos: (1) dados em adultos são necessários antes de iniciar a avaliação em populações pediátricas, (2) A obtenção de dados pediátricos vai ser mais demorada e será disponibilizada mais tarde para evitar atrasos na aprovação dos medicamentos em adultos, e (3) qualquer outra razão se apropriadamente justificada.

Tabela 3 - Critérios de prorrogação de estudos pediátricos (deferral)

	EUA	UE
1	Estudos pediátricos devem ser adiados até que dados adicionais de segurança e eficácia em adultos estejam disponíveis	É prudente e apropriado conduzir estudos em adultos antes de iniciar estudos em crianças
2	O medicamento está pronto para aprovação em adultos antes dos estudos pediátricos estarem completos	Estudos na população pediátrica são mais longos e demoram mais tempo que os estudos em adultos
3	Outra razão, se claramente justificada	Outra razão para além das acima referidas, se adequadamente justificada

No caso das prorrogações, e ao contrário das isenções, vemos que de uma forma geral existe convergência entre as duas regiões, i.e. a UE e os EUA. A importância da harmonização dos critérios para condução de ensaios clínicos em populações pediátricas a nível global é abordada mais à frente neste trabalho, com particular destaque na conclusão.

4. Obrigações, Recompensas ou Incentivos

4.1 Obrigações – O preço do não cumprimento de um plano pediátrico

Tanto na UE quanto nos EUA, uma vez acordado um plano de investigação pediátrico, o requerente fica obrigado a cumprir os estudos lá descritos. Exemplos de estudos descritos numa PIP podem incluir desenvolver uma nova formulação pediátrica, executar estudos não-clínicos, clínicos, de farmacocinética, farmacodinâmica, modelação computacional, entre outros. Estes estudos terão também um alvo temporal associado ao seu início e/ou fim. O não cumprimento rigoroso do estudo conforme descrito no plano, e do seu objetivo temporal, noutras palavras a não compliance com um plano de investigação pediátrica, tem consequências sérias para o requerente nos EUA e UE que incluem a não aceitação da nova AIM em adultos, ou novas indicações terapêuticas, novas formas farmacêuticas e vias de administração. Em ambos os territórios, as consequências da não compliance incluem também a menção da não compliance em documentos públicos, disponíveis no website da agência (ex. lista de submissões tardias, lista de planos não completos à data estipulada, etc).

Os requerentes têm ainda uma obrigação adicional em ambas as regiões. Na UE uma vez aprovado um medicamento, o respetivo titular de autorização de introdução no mercado, caso tenha obtido uma prorrogação (*deferral*) do PIP, fica obrigado (Artigo 34(4) do Regulamento pediátrico CE no 1901/2006) a reportar anualmente o progresso das medidas prorrogadas do PIP acordada com o PDCCO. O não cumprimento desta obrigação de reportagem será reportado a Comissão Europeia como parte do relatório anual público da EMA, de acordo com o artigo 50 do regulamento pediátrico CE no 1901/2006. Nos EUA os estudos conduzidos por requisito da PREA tem também esta obrigação de reportagem

anual. Os estudos voluntários em linha com o BPCA não estão obrigados a reportar o progresso anual.

As agências optam por estas estratégias dissuasoras, por vezes conhecidas como '*name and shame approach*', uma vez que, particularmente as empresas públicas, cotadas em bolsa, querem evitar danos reputacionais, o que torna estas medidas particularmente eficazes na chamada '*big pharma*'. A eficácia da medida de reportagem anual do progresso da PIP pode ser comprovada no relatório anual da EMA para a Comissão Europeia, que da conta do número de relatórios anuais de um PIP em falta por parte da indústria (ver Tabela 4). As empresas em falta de cumprimento são nomeadas neste relatório.

Tabela 4 - Relatórios anuais de um PIP em falta ao longo da última década¹⁶

Empresa	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Total de relatórios anuais em falta	11	9	14	1	11	8	3	3	0	0	0

Para além da impossibilidade de submeter novas indicações terapêuticas, novas formas farmacêuticas e vias de administração, e de ver o seu não cumprimento divulgado em público, o requerente que entra em incumprimento perderá também a possibilidade de receber qualquer recompensa ou incentivo.

4.2 Recompensas e Incentivos

O termo incentivo é usado quando não existe carácter de obrigatoriedade e a exclusividade pediátrica ou outro incentivo é usado como elemento persuasor da condução de um plano pediátrico, por exemplo, no contexto do BPCA. O termo recompensa é usado quando existe obrigatoriedade de condução de um plano pediátrico e após a sua conclusão o requerente é recompensado, por meio de atribuição de uma vantagem, por exemplo no contexto de conclusão de um PIP conforme acordado como PDCO.

Conforme referido na secção 2, PIPs e PSPs têm ambos carácter obrigatório, no entanto no que toca a recompensas pela conclusão dos estudos pediátricos mandatados respetivamente pelo regulamento pediátrico CE no 1901/2006 (UE), e PREA (US) o cenário é bastante distinto. Enquanto a conclusão da PIP se traduz na obtenção de uma recompensa, conforme descrito na **Tabela 5**, completar uma PSP por si só não garante qualquer recompensa, uma vez que no PREA não são previstas recompensas. Contudo a posição da FDA é de que os requerentes obrigados a conduzir estudos pediátricos de acordo com o PREA podem ser elegíveis para os incentivos pediátricos de acordo com o BPCA, caso decidam solicita-lo e a FDA esteja de acordo de que os requisitos da BPCA serão preenchidos. Para beneficiar dos incentivos do BPCA o requerente que está a conduzir um estudo pediátrico conforme requerido pelo PREA deve, antes da submissão dos resultados do estudo pediátrico, fazer uma submissão à agência solicitando que seja elegível para incentivos sob o BPCA. Se a FDA estiver de acordo, um WR irá ser emitido no seguimento dessa mesma solicitação, e o requerente tornar-se-á elegível a uma recompensa em linha com o previsto no BPCA. A **Tabela 5** descreve as recompensas ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

Tabela 5 – Recompensas e incentivos dos atos legislativos pediátricos na UE e EUA

Ato Legislativo	Carácter	Recompensa / Incentivo	Observações
BPCA (EUA)	Voluntário	Molécula sintética (NDA): <ul style="list-style-type: none"> + 6 meses em todas as exclusividades (incluindo exclusividades de dados e de mercado) e patentes ativas, i.e. não expiradas (secção 505(A) exclusividade pediátrica) 	Uma segunda extensão de +6-meses da exclusividade é possível, perante o acordo de um segundo WR com a FDA e mediante o cumprimento de certas condições (ex os resultados do estudo têm que ser positivos e tem que resultar numa nova indicação terapêutica pediátrica, etc ¹⁷)
		Molécula Biológica (BLA): <ul style="list-style-type: none"> + 6 meses em períodos de exclusividade relativa a aprovação do produto, também denomina exclusividade biológica e períodos de exclusividade órfãos 	A extensão da patente ou outros tipos de exclusividade para além das mencionadas não esta disponível para BLAs.
PREA (EUA)	Obrigatório	N/A	O PREA não prevê qualquer recompensa, no entanto conforme explanado acima, a obtenção de um WR (BPCA) para um estudo conduzido conforme a PREA, é possível.
Regulamento No 1901/2006 (UE)	Obrigatório	Medicamento não-órfão: <ul style="list-style-type: none"> +6 meses de extensão da patente (Art. 36 Reg. (CE) No 1901/2006) OU + 1 ano de exclusividade de mercado se nova indicação terapêutica é suportado pelos dados clínicos gerados no PIP 	+1 ano de exclusividade de mercado não é um incentivo do Reg. (CE) No 1901/2006 mas está disponível no caso de resultados positivos que suportem uma nova indicação terapêutica com benefício clínico significativo de acordo com os requisitos do Art. 14(11) Reg. (CE) No 726/2004).
		Medicamento órfão: <ul style="list-style-type: none"> +2 anos de exclusividade de mercado (Art. 37 Reg. (CE) No 1901/2006) 	6 meses extensão da patente <u>não</u> esta disponível para medicamentos órfãos
		Medicamento desenvolvido especialmente para crianças e que não é protegido por patente (PUMA – Pediatric Use Marketing Authorization): <ul style="list-style-type: none"> +10 anos de exclusividade de mercado incluindo 8 anos de proteção de dados 	Incentivo só disponível no caso de resultados positivos que justificam obtenção de AIM.

Como seria de esperar existem pontos comuns e diferenças de relevo entre as duas regiões. Com as ressalvas devidamente assinaladas na **Tabela 5**, tanto nos EUA como na UE, existem incentivos ou recompensas disponíveis mesmo que os resultados dos estudos em populações pediátricas sejam negativos. Ambas as regiões oferecem uma extensão de 6 meses da patente, contudo nos EUA os medicamentos sintéticos e biológicos têm mecanismos de incentivo distintos, sendo que para os últimos a extensão da patente não é uma opção. As extensões de exclusividades disponíveis também apresentam diferenças entre moléculas sintéticas e biológicas nos EUA, conforme evidenciado na **Tabela 5**. Para melhor contextualizar estas diferenças de incentivos entre moléculas sintéticas e biológicas nos

EUA, deve notar-se que historicamente a BPCA de 1997 estabelece incentivos somente para moléculas sintéticas, sendo que só a partir de 2010 por meio do *Biologics Price Competition and Innovation Act* de 2009 os incentivos do BPCA são alargados a moléculas biológicas.

Uma outra diferença marcada entre EUA e UE é a de que na UE diferentes incentivos pediátricos não podem ser acumulados entre si ou com outros incentivos disponíveis, com base nos dados gerados na PIP, ao passo nos EUA, conforme evidenciado na **Tabela 5**, a conclusão de um plano pediátrico pode levar à extensão de várias exclusividades e da patente simultaneamente e com base nos mesmos dados em crianças e adolescentes. Por exemplo, na UE a extensão da patente por 6 meses não é acumulável com a extensão de exclusividade de mercado de mais 1 ano por nova indicação terapêutica de acordo com Art. 14(11) Reg. (CE) No 726/2004, se os dados que suportam ambas as recompensas se baseiam no mesmo conjunto de dados gerados no âmbito da PIP. No caso de ser elegível para mais do que um benefício, o requerente terá que optar pelo que mais lhe convier. Esta é, portanto, uma importante decisão estratégica para a qual não existe uma solução ou caminho únicos e que vai depender das circunstâncias em que um medicamento se encontra no momento em que pode ser elegível a uma determinada recompensa e claro do ambiente externo, e das ações dos concorrentes de mercado. Existem várias possibilidades e caminhos que podem ser seguidos na escolha do incentivo mais vantajoso para um determinado medicamento. Por exemplo, no caso de um medicamento órfão, na eminência da conclusão do seu PIP, se a análise dos seus incentivos e posicionamento dos concorrentes ditar que existe maior benefício numa extensão de 6 meses da patente (Art. 36 Reg. (CE) No 1901/2006, só disponível para medicamento não-órfão), do que na extensão de 2 anos da exclusividade de mercado (Art. 37 Reg. (CE) No 1901/2006, só disponível para medicamento órfão), o titular de AIM pode decidir renunciar ao estatuto de medicamento órfão para ser elegível aos 6 meses de extensão de patente, abrindo mão da extensão de 2 anos de exclusividade de mercado. Esta hipotética ação teria que ser completa antes de qualquer recompensa ser reclamada, uma vez que não é possível acumular recompensas, e o medicamento para ser elegível para os 6 meses de extensão da patente, ou de qualquer outro incentivo ou recompensa, tem que cumprir com determinados requisitos de elegibilidade. A **Tabela 6** descreve sucintamente os requisitos para que os requerentes sejam qualificáveis para os benefícios ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

Tabela 6 - Requisitos para elegibilidade a incentivo/ recompensa

Ato Legislativo	Recompensa / Incentivo
BPCA	<ul style="list-style-type: none"> • O requerente possui um WR que descreve em detalhe os estudos e o objetivo temporal para a sua conclusão • Foi concluída a totalidade dos estudos descritos no WR e submetidos os respetivos relatórios a agência. • A confirmação da condução dos estudos conforme descritos no WR, por parte da FDA, tem que ser recebida pelo requerente pelo menos 9 meses antes da cessação da proteção da patente e/ou exclusividade. • Uma vez passado o período de proteção de patente ou exclusividade os medicamentos deixam de ser elegíveis para incentivos
Regulamento No 1901/2006	<ul style="list-style-type: none"> • Os estudos são cumpridos na sua totalidade e em total cumprimento com o estipulado na PIP, na análise do PDCO (<i>full compliance check</i>). • Referencia aos resultados (positivos ou negativos) de todos os estudos num PIP encontram-se refletidos no RCM do medicamento, e no FI (se aplicável), bem como a declaração de <i>compliance</i> com a PIP.

Ato Legislativo	Recompensa / Incentivo
	<ul style="list-style-type: none"> • O pedido de extensão da patente acontece mais de 2 anos antes cessação do SPC da patente. Se o SPC tem por correr 2 anos ou menos, o requerente não é elegível para a recompensa. • A extensão da exclusividade de mercado de um medicamento órfão só é conferido se o período inicial de exclusividade de mercado não tiver expirado. • O medicamento encontra-se autorizado em todos os estados membros da UE.

Conforme dá nota a **Tabela 6**, ao contrário do que se passa nos EUA, para ser elegível para recompensa na UE, o requerente precisa de ter refletido no seu RCM (e FI se aplicável) os resultados do plano pediátrico (positivos ou negativos), bem como a declaração de compliance com a PIP. Na UE, os requerentes devem iniciar o processo de atualização do RCM com os dados da PIP com bastante antecedência em relação ao período de cessação da SPC da patente ou exclusividade de mercado, uma vez que (1) o *full compliance check* levado a cabo pelo PDCO, (2) a submissão a EMA da alteração tipo II para ver refletidos no RCM do medicamento e no FI (se aplicável) os resultados do PIP, e (3) o pedido de extensão da patente aos gabinetes de patentes dos estados membros ou pedidos de extensão da exclusividade de mercado, são processos morosos e todos eles constituem etapas consecutivas do processo de obtenção da recompensa.

O facto de nos EUA os resultados não terem que ser incluídos no equivalente ao RCM Americano pode conferir vantagem ao requerente no que toca ao tempo que este tem para executar os estudos pediátricos e submeter os respetivos relatórios a agência, sem nunca perder o incentivo. A FDA tem 6 meses após a submissão dos relatórios de um plano pediátrico para determinar se um estudo foi conduzido de acordo com um WR. Assim sendo e contando de trás para a frente, os relatórios de um estudo tem que ser submetidos no mínimo 15 meses antes do término da patente, já que conforme referido acima, a FDA tem 6 meses para os rever, e a confirmação da condução dos estudos conforme descritos no WR, por parte da FDA, tem que ser recebida pelo requerente pelo menos pelo menos 9 meses antes da cessação da proteção da patente e/ou exclusividade (ver **Tabela 6**). O período que decorre desde a submissão dos relatórios até a obtenção do incentivo na UE é significativamente superior, o que obriga a um melhor planeamento e a uma mais rigorosa execução dos estudos, para evitar atrasos que possam por em causa a recompensa a que o requerente poderá ter direito.

Note-se também que como o procedimento centralizado é obrigatório para todos os novos registos de produtos oncológicos, o último requisito de elegibilidade na **Tabela 6**, é um dado adquirido em medicamentos destinados a patologias oncológicas pediátricas, uma vez que, qualquer aprovação será efetiva em todos os estados membros em simultâneo.

A juntar aos incentivos mencionados acima, na UE não é devida qualquer taxa associada a aconselhamento científico para desenvolvimento pediátrico por parte do PDCO nem quaisquer taxas associadas a procedimentos dos quais o PDCO é responsável (ex. *PIP compliance check*).

Por fim, resta esclarecer que os waivers não têm qualquer destaque nesta secção uma vez que a obtenção do waiver não equivale qualquer incentivo ou recompensa. Os incentivos ou recompensas destinam-se somente à promoção o desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

5. *Timing* de submissão de um plano de investigação pediátrica (PIP ou PSP) ou waiver

Os atos legislativos de caráter voluntário, como a BPCA (EUA), dada a sua natureza não possuem caráter de obrigatoriedade e como tal não têm um objetivo temporal determinado no ato legislativo que lhe dá origem.

Já a PREA (EUA) e o Regulamento da Comissão Europeia (CE) No 1901/2006 (UE) tem nos respetivos atos legislativos definidos quando é necessária a submissão de um plano de investigação pediátrica (PIP ou PSP) ou waiver, e não pode dizer-se que haja alinhamento entre as duas regiões em relação ao *timing* de submissão.

De acordo com a PREA a submissão da PSP ou waiver são requeridos pelo menos 60 dias civis ou consecutivos após a reunião tipo B de fim de fase 2 (B EOP2), ou noutra altura se acordada entre a agência e o requerente. De uma forma generalista uma vez que cada caso é um caso, e cada produto tem a suas especificidades, as reuniões de tipo B EOP2 têm lugar uma vez disponíveis os dados clínicos da fase 2. Nestas reuniões, normalmente o requerente apresenta à agência os resultados disponíveis que suportam a condução do estudo de fase 3, e procura alinhamento com a agência no desenho do estudo de fase 3 e outros critérios relevantes para o sucesso do estudo, estudo este, que terá a ambição de suportar uma futura AIM. Por outras palavras, esta reunião tem normalmente lugar antes do início do estudo de fase 3. A guidance americana encoraja fortemente o requerente a submeter a PSP ou waiver antes do início de estudos de fase 3 em adultos, o mais tardar 210 dias antes da submissão da AIM.

Na UE o *timing* de submissão de uma PIP ou waiver tem lugar significativamente mais cedo. O artigo 16 do Regulamento da Comissão Europeia (CE) No 1901/2006 dita que uma PIP ou waiver seja submetido o mais tardar aquando da conclusão dos estudos de farmacocinética, em adultos. A guidance europeia clarifica que o *timing* de submissão pode coincidir com o início dos estudos de tolerabilidade ou o início dos estudos de fase 2 (estudos de *proof of concept*). No caso de os estudos de fase 2 já estarem completos aquando da submissão da PIP ou waiver (i.e. quando a submissão é requerida nos EUA) a submissão é considerada tardia. O número de meses de atraso é calculado a partir da data de conclusão dos estudos de farmacocinética ou da data de início dos estudos de fase 2. A EMA pública anualmente uma lista de submissões tardias de PIPs ou waivers, seguindo aqui a estratégia dissuasora de atrasos do “name and shame”, conforme referido na secção 4.1.

A **Figura 4** procura ilustrar a diferença acima descrita, entre UE e EUA no que respeita ao *timing* de submissão de planos de investigação pediátrica ou waivers.



Figura 4 – Timing de submissão de um plano de investigação pediátrica ou waiver na UE e EUA¹⁸.

É perceptível que existe uma desconexão entre o tempo de submissão de planos de investigação pediátrica entre a EMA e FDA, sendo que os requisitos da UE requerem uma submissão mais cedo no desenvolvimento do produto. Desconexão esta, que em nada abona em favor da reconhecidamente necessária harmonização de planos de investigação pediátrica entre as duas regiões e para além delas, num contexto global, podendo levar a planos de investigação pediátricos distintos na EU e EUA, com duplicação de esforços, diferenças de posição entre a FDA e EMA, uma vez que o conhecimento científico avança, e os dados científicos disponíveis aumentam à medida que o programa de desenvolvimento se desenvolve. Seria, portanto, do interesse de todos que houvesse uma maior harmonização do timing de submissão de planos pediátricos entre a FDA e EMA.

6. Aproximação Regulamentar – Colaboração EMA-FDA

Conforme referido na Secção 1, este trabalho visa discutir as diferenças e similaridades dos contextos regulamentares pediátricos na UE e nos EUA, bem como apresentar uma reflexão crítica da eficácia da legislação pediátrica. Dessa forma considero que uma descrição detalhada dos procedimentos regulamentares de submissão de uma PIP, PSP ou PPSR vai para além do âmbito deste trabalho, uma vez que considero os procedimentos regulamentares para submissão de uma PIP, PSP ou PPSR, em traços gerais equivalentes, apesar das suas diferenças, e que, na minha opinião, em pouco ou nada influem no panorama regulamentar global de desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Dito isto, uma maior harmonização procedimental seria bem-vinda, mas não estou certo de que caso acontecesse, teria um impacto significativo no panorama global ou fosse sinónimo de maior harmonização ao nível da avaliação e decisão dadas as diferenças legislativas, esse sim, é considerado por mim, um ponto chave desta temática. O foco da presente secção são as iniciativas de aproximação da FDA e EMA no que toca a requisitos e procedimentos regulamentares, uma vez que constituem opções importantes de que um profissional de assuntos regulamentares deve ter conhecimento e que certamente farão parte de uma estratégia regulamentar informada no desenvolvimento de medicamentos pediátricos oncológicos e outros.

6.1 Procedimento de Common Commentary na submissão inicial de PIPs e PSPs

Conforme Ilustrado na **Figura 4**, o timing de submissão de PIPs e PSP é diferente na UE e EUA, no entanto não existe nenhum entrave em nenhuma das duas regiões a uma submissão anterior aquilo que é mandatado na legislação. As recomendações na legislação e guidance destas duas regiões definem o cenário mais tardio possível em que uma submissão não será considerada tardia, e a partir do qual a submissão é considerada tardia (ver secção 5).

A EMA e a FDA, em Abril de 2021, lançaram uma iniciativa conjunta de colaboração, especificamente para a área terapêutica de oncologia pediátrica, para revisão simultânea de PIPs e PSPs. Esta iniciativa não vinculativa é conhecida como *Common Commentary*¹⁹. A iniciativa é não vinculativa na medida em que o processo de revisão e os procedimentos regulamentares se mantêm independentes, bem como a decisão das agências, e dessa forma não há qualquer garantia de que apesar da submissão ser simultânea, a decisão das duas agências será a mesma, uma vez que os enquadramentos regulamentares das duas

regiões são distintos, conforme descrito na secção 2. O requerente continua a ter que preparar uma PIP e PSP e submeter as duas agências simultaneamente, uma vez que não existe um *template* comum que sirva os requisitos de ambas as agências, e a informação contida nestes dois documentos apresenta algumas diferenças. Por outro lado, este quadro de colaboração obriga a que as duas agências discutam as suas posições em relação à submissão simultânea de uma PIP e PSP entre elas, antes de emitir qualquer parecer, o que facilita o entendimento e o alinhamento entre as duas, apesar de não o garantir. O que garante este procedimento é que o requerente obtém a posição das duas agências, simultaneamente no seu plano de investigação pediátrico para medicamentos oncológicos. A FDA mencionou recentemente numa comunicação oral que nos últimos anos a convergência de posições com a EMA ocorreu em cerca de 70% dos casos em oncologia, o que demonstra o reconhecimento das Agências da importância da harmonização de planos pediátricos ao nível global.

A EMA e a FDA esperam que esta iniciativa se traduza na aceleração do desenvolvimento de medicamentos para indicações terapêuticas em oncologia pediátrica, com particular destaque para cancros raros em crianças, onde uma estratégia global é vista como essencial para tornar possível a execução de ensaios clínicos, dada a dificuldade em recrutar pacientes numa área geográfica restrita. Nesta medida espera-se também que esta iniciativa se traduza numa maior harmonização entre as duas regiões.

O requerente pode solicitar a procedimento de *Common Commentary* a qualquer das duas agências, mas é da competência das agências decidir se aceitam ou não o pedido do requerente. Na minha opinião pessoal ambas as agências são fortes promotores desta iniciativa e não se esperam de todo muitas recusas.

6.2 Chamadas do Grupo Pediátrico (*Pediatric Cluster Calls*)

As Chamadas do Grupo Pediátrico iniciaram-se em 2007 quando o Regulamento de Medicamentos Pediátricos da Comissão Europeia (CE) No 1901/2006 entrou em vigor e se deu a formação do PDCO. O grupo de trabalho começou com a colaboração entre EMA e FDA, mas rapidamente se expandiu para incluir também a Health Canada, a PMDA do Japão e TGA da Austrália.

Com um claro objetivo de acelerar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos e com vista a aumentar convergência a nível global, este quadro de cooperação não é mais que uma plataforma que promove a discussão científica e facilita a troca de informação entre as agências.

O grupo reúne 10 a 12 vezes por ano, e pode discutir temas gerais como *endpoints* e desenhos de ensaios clínicos, ou segurança de pacientes pediátricos num determinado contexto, mas também discute temas mais concretos como por exemplo planos de investigação pediátrica submetidos pelo procedimento de *Common Commentary* abordado na secção 6.1. A FDA mencionou recentemente numa comunicação oral que nos últimos anos oncologia pediátrica representa cerca de metade das discussões que tem lugar neste contexto.

6.3 Colaboração em Reuniões Regulamentares

A colaboração em oncologia pediátrica entre a EMA e FDA não se esgota no *Common Commentary* e nas *Pediatric Cluster Calls*.

Com a entrada em vigor do *RACE for Children Act* (ato legislativo de 2017 que introduz alterações á PREA) em 18 de agosto de 2020, conforme referido na secção 2, a FDA passa a ter de lidar com um maior número de pedidos de aconselhamento científico no âmbito do maior numero de PSP submetidas por parte dos requerentes. Como tal, para lidar com esse esperado maior volume de trabalho, a FDA criou um novo tipo de reunião regulamentar tipo F (secção 504 da FDARA) para suportar discussões pediátricas com os requerentes cedo no processo de desenvolvimento de um plano pediátrico. O PeRC, comité referido da secção 2, fica responsável por organizar e liderar estas reuniões e tem como objetivo marcar a reunião no espaço de 30 dias após o pedido do requerente. Como um aparte gostaria de referir também que as reuniões de tipo F não devem servir para discutir PPSRs no contexto da BPCA, para esse fim o requerente deve solicitar uma reunião de tipo C com a FDA.

Uma vez feita esta introdução, importa referir que como parte do quadro de colaboração entre a EMA e FDA, a EMA pode estar presente como ouvinte (não participa ativamente) nas reuniões tipo F da FDA. Da mesma forma a FDA pode estar presente como ouvinte (não participa ativamente) nas teleconferências de clarificação que acontecem no contexto da submissão de uma PIP quando existe necessidade de uma discussão oral.

Os requerentes devem por isso estar cientes que existem inúmeras avenidas para cooperação entre a FDA e EMA e que apontar a um plano de investigação pediátrica global que cumpra os requisitos regulamentares de ambas as agências deve ser o objetivo primeiro de qualquer plano de investigação pediátrico, com especial importância em oncologia pediátrica dada a enorme necessidade médica não atendida e a raridade de muitas das patologias.

7. Revisão da Legislação de Medicamentos Pediátricos Europeia

7.1 Análise do impacto do atual Regulamento de Medicamentos Pediátricos Europeia

O Regulamento de Medicamentos Pediátricos da Comissão Europeia (CE) No 1901/2006, foi lançado na Europa em 2007, no entanto o seu impacto na criação de novas opções terapêuticas para doentes pediátricos oncológicos tem vindo a ser analisado por diversas ocasiões ao longo dos últimos anos.

De acordo com o relatório da CE *State of paediatric medicines in the EU*²⁰, de 2007 a 2016 verificaram-se mais de 260 novas aprovações entre novos medicamentos e extensões de indicações terapêuticas para uso em crianças e adolescentes. Em áreas como doenças infecciosas e doenças reumatóides a regulação pediátrica mostrou-se efetiva, mas em áreas como a oncologia os resultados estão muito longe do verificado noutras áreas terapêuticas²⁰.

Para melhor compreender o impacto do regulamento referido acima, no desenvolvimento de medicamentos pediátricos oncológicos, um grupo de investigadores liderados pelo Professor Gilles Vassal procedeu a avaliação de relatórios de avaliação de medicamentos (EPARs) disponíveis ao público geral no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA) desde 2007, o ano de lançamento da Regulação de Medicamentos Pediátricos Europeia²¹. 16 novas moléculas (NME) foram aprovadas entre 2007 e 2022 para indicações pediátricas oncológicas. Depois de 2007 o número de pedidos de AIM para indicações pediátricas oncológicas aumentou em valor absoluto, no entanto representa uma percentagem de 17%

(2008-2022), no universo de todas as AIMs solicitadas neste período, um valor percentual idêntico (17%) ao que se verificou antes de 2007 (1995-2007)²¹. Sendo verdade que em termos de valor absoluto, houve maior número de medicamentos oncológicos pediátricos aprovados no período 2008-2022, considerando que o número de moléculas aprovadas para câncros em adultos aumentou significativamente a partir de 2005, uma conclusão perfeitamente plausível é a de que o aumento do número de aprovados em indicações pediátricas oncológicas se deveu ao facto de haver um maior número de medicamentos para câncros em adultos, que por sua vez leva ao estudo da aplicabilidade destes mesmos medicamentos no tratamento de neoplasias pediátricas, e de que assim sendo, o regulamento não está a ser realmente efetivo em promover investigação científica e clínica em populações pediátricas com necessidade médica não atendida elevada, e cujos tipos de cancro não são semelhantes aos tipos de câncros mais comuns em adultos.

A conclusão acima é suportada pelo facto de metade das novas AIMs autorizadas para o tratamento de cancro pediátrico neste período (2008-2022), estarem indicadas para patologias que são responsáveis por apenas 5,4% de todas as mortes por cancro pediátrico na Europa, incluindo 3 medicamentos para o melanoma e o cancro da tiroide, que se tratam de câncros que ocorrem mais frequentemente em adultos e muito raramente em crianças²¹.

O desenvolvimento de medicamentos oncológicos tem como principal foco o desenvolvimento de medicamentos para adultos, sendo posteriormente essas moléculas testadas em tumores pediátricos. Muitos câncros pediátricos são assim despriorizados ou preteridos pela indústria. Por exemplo no período 2008-2022 apenas um medicamento (everolimus) foi aprovado para o tratamento de tumores do sistema nervoso central, um grupo de neoplasias que é responsável por cerca de 32% de todas as mortes por cancro pediátrico na Europa (de acordo com o EUROCORE)²². Mais, o everolimus está aprovado para a indicação terapêutica astrócito subependimário de células gigantes, um tumor extremamente raro e com um bom prognóstico, deixando os tumores mais agressivos sem qualquer medicamento. De referir que no sistema de recompensas europeu não existe qualquer incentivo a desenvolvimento de indicações terapêuticas uma vez alcançada a primeira aprovação pediátrica.

Neste período (2008-2022) não se verificou qualquer aprovação para neoplasias pediátricas que juntas representam um terço das mortes em crianças entre os 0 e os 14 anos (27.2%), como tumores do CNS embrionários (9.5%), rhabdomyosarcoma (6.2%), ependimoma (4.3%), sarcoma de Ewing (3.5%) ou neuroblastoma (3.5%)²¹.

Outro ponto importante de análise é o tempo que decorre entre a primeira aprovação em adultos e a primeira aprovação pediátrica. Este ponto é importante, na medida em que existe uma necessidade médica premente em desenvolver medicamentos pediátricos para patologias onde a necessidade médica não atendida é enorme e há uma grande escassez de opções terapêuticas e atrasos no desenvolvimento pediátrico que não dão resposta a esta necessidade. Depois de 2007, 9 (56%) das 16 AIMs foram autorizadas para utilização em adultos e população pediátrica. Das quais 7 foram aprovadas em média 6,4 anos depois da primeira indicação em adultos (intervalo 1,2–21,5)²¹. Para ter uma ideia, nos EUA, entre 1997 e 2017, o tempo médio entre os primeiros ensaios em humanos (FIH) até ao primeiro ensaio em população pediátrica e de cerca de 6,5 anos²³. Pode concluir-se assim o regulamento europeu não está a assegurar a celeridade do desenvolvimento de medicamentos oncológicos pediátricos.

Na UE iniciou-se um processo de revisão da legislação pediátrica europeia em novembro de 2020, liderado pela Comissão Europeia (DG SANTE), do qual resultou uma proposta de alteração da legislação pediátrica europeia que aspira resolver parte dos problemas referidos na presente secção.

7.2 Nova Proposta de alteração do regulamento pediátrico na UE

Antes de iniciar esta secção importa notar que a CE publicou em abril de 2023 propostas de alteração para revisão de vários regulamentos e diretivas chave do panorama regulamentar farmacêutico europeu, que podem ter impacto no ambiente de desenvolvimento de medicamentos pediátricos na UE. Trata-se da maior revisão da legislação farmacêutica europeia nos últimos 20 anos. A **Tabela 7** lista essas mesmas iniciativas de revisão da CE que se antecipa que possam a vir a ter impacto no quadro geral de desenvolvimento de medicamentos pediátricos na UE.

Tabela 7 - Legislação em revisão com possível impacto no quadro geral de desenvolvimento de medicamentos pediátricos

Área da Proposta	Legislação vigente á data	Proposta inicial libertada (CE)	Possível impacto no quadro geral de desenvolvimento de medicamentos pediátricos
Medicamentos Pediátricos	Regulamento 1901/2006	Abril 2023	Impacto considerável, por motivos evidentes.
Medicamentos Órfãos	Regulamento 141/2000	Abril 2023	Muitos cancros pediátricos são doenças raras consideradas órfãs pela definição europeia (5/10 000 pessoas na UE).
Legislação Farmacêutica Geral	Diretiva 2001/83/EC, Regulamento 726/2004	Abril 2023	Diversos impactos esperados nomeadamente ao nível do acesso a medicamentos pediátricos aprovados em todos os estados membros (a CE considera que o acesso a medicamentos não é transversal nem igualitário em todos os estados membros).
Proteção suplementar de patente (SPC)	Regulamento 469/2009, Regulamento 2019/933	Abril 2023	Possível impacto no sistema pediátrico de incentivos.

Considerando o número de propostas publicadas pela CE, e as propostas das quais se espera o maior impacto no panorama geral de desenvolvimento de medicamentos pediátricos, esta secção focar-se-á exclusivamente na proposta de revisão de medicamentos pediátricos.

Em termos do horizonte temporal para que estas propostas façam o seu caminho até que se traduzam em alterações na legislação vigente, dadas as eleições europeias na primavera de 2024, espera-se que o processo de discussão das propostas, até a alteração da legislação por parte do Parlamento Europeu (PE) possa durar até à segunda metade de 2025, com uma possível adoção pela CE em 2026, e uma implementação posterior a esta data, ainda a determinar.

A CE, antes de libertar a proposta de revisão, anunciou os seus objetivos para esta revisão e as soluções que pretendiam explorar para atender às reconhecidas deficiências do atual ambiente regulamentar.

Como os objetivos desta revisão a CE anunciou que pretendia:

- promover investigação e desenvolvimento de medicamentos para doenças pediátricas em áreas de necessidade médica não atendida, assegurando um melhor alinhamento com as necessidades reais das crianças
- assegurar que a legislação se encontra preparada para abraçar os avanços tecnológicos e científicos no presente e no futuro

- Assegurar a disponibilidade e o acesso dos doentes aos medicamentos pediátricos
- Rever os procedimentos regulamentares para assegurar a sua eficiência e efetividade.

A CE analisou um grande número de possíveis soluções e mecanismos para concretizar os objetivos desta revisão, incluindo:

- Rever a definição regulamentar de necessidade médica não atendida
- Conceito de PIP que considera o mecanismo de ação na definição do seu âmbito (semelhante ao que vimos implementado nos EUA com o *RACE for children act*)
- Melhorar o foco das recompensas e criar novas recompensas
- Simplificar e introduzir flexibilidade nos PIPs

Mas será que a complexidade de legislar a 27 permitiu que todas as ambições da CE, estejam presentes nesta proposta? Da proposta de abril de 2023 destacaria as seguintes medidas:

Tabela 8 - Medidas destacadas da revisão da regulação pediátrica europeia

Medida	Potencial alcance/impacto da medida
Requisitos da submissão pediátrica	
Requisitos do Artigo 8 expandem para incluir submissões de novas dosagens.	O artigo 8 dita que para submissão de novas indicações terapêuticas, novas formas farmacêuticas, ou novas vias de administração o requerente tem que apresentar evidência de que está em cumprimento com a PIP ou tem uma waiver acordado com a agência, sob pena da sua submissão não ser aceite. A CE quer adicional a esta lista a submissão de novas dosagens. Aperta a malha para o requerente, mas com bom planeamento, não se espera que esta medida cause um grande transtorno a indústria farmacêutica. Obrigação adicional.
No caso de a molécula ser elegível para um waiver baseado na justificação que a doença só acontece em adultos, o alcance da patologia (consoante a definição do regulamento pediátrico – ver secção 2) vai alargar para considerar outras patologias segundo o critério mecanismo de ação/ alvo molecular onde se espera ter atividade.	Esta medida está em linha com o requisito do RACE for Children Act dos US, e representa uma aproximação ao ambiente regulamentar dos EUA. Obrigação adicional em linha com os objetivos estratégicos da revisão.
Introdução da possibilidade de prorrogação temporária dos requisitos regulamentares pediátricos em caso de produtos destinados a emergências de saúde pública.	Provavelmente com a pandemia de Covid-19 a agência gostaria de ter tido a capacidade de prorrogar os requisitos pediátricos do desenvolvimento de vacinas e anticorpos contra o vírus, uma vez que os grupos de risco se concentravam na população adulta. A medida introduz flexibilidade no caso de uma pandemia ou outra ameaça a saúde pública.
Procedimento Regulamentar	
Estrutura de comités da EMA é simplificada. A EMA (e não o PDCO) passará a rever PIPs, waivers e deferrals.	Revisão interna da Agência sem impacto esperado para a indústria.
O conceito, desenho e estrutura da PIP são simplificados/melhorados.	Medida que se espera ser bem recebida pela indústria.
Prorrogações (Deferrals)	
A prorrogação da PIP ficará limitada a 5 anos (a EMA pode permitir prolongamento se justificado)	Vai obrigar as empresas farmacêuticas executar as PIPs mais depressa, o que nem sempre é sinonimo

	de executar melhor. Requisito adicional em linha com os objetivos estratégicos da revisão.
Recompensas e Lançamento no Mercado	
Após conclusão de uma PIP, a CE mantém a recompensa de 6 meses de extensão de patente, disponibilizando-a agora também a medicamentos órfãos e remove os 2 anos de exclusividade de mercado para medicamentos órfãos.	Os medicamentos órfãos perdem os dois anos de exclusividade de mercado sendo que já tinham acesso aos 6 meses de extensão da patente caso optassem por renunciar ao estatuto de medicamento órfão. Esta medida representa menos uma opção de recompensa para medicamentos órfãos.
A disposição de lançamento no mercado agora especifica que as empresas ficam obrigadas a lançar a indicação/formulação pediátrica em todos os estados membros onde o produto foi lançado para a indicação em adultos	Obrigação adicional em linha com os objetivos estratégicos da revisão.

Reiterando o anteriormente disposto no parágrafo terceiro da presente secção, esta é uma primeira proposta que sofrerá certamente alterações até a sua forma final a ser adotada pela CE.

A larga maioria dos objetivos desta revisão anunciados pela CE, tem nesta proposta medidas que os vão abordar. Se as medidas serão eficazes e irão permitir a CE alcançar objetivos a que se propôs no início do processo legislativo, teremos de esperar para ver. Na minha opinião pessoal a dificuldade em legislar está em encontrar o equilíbrio certo entre a obrigação e o incentivo. No geral parece-me que esta proposta tem mais de obrigação do que de incentivo, aliás reduz as opções de recompensas no que toca a PIPs em doenças órfãs e esperava ver espelhado nesta proposta os “prometidos” mais e melhores incentivos para promover a investigação pediátrica na UE. Fica a faltar na minha opinião um incentivo ao desenvolvimento da segunda, terceira ou subsequente indicação terapêutica pediátrica, uma vez que nenhuma alteração é feita nessa direção, nesta proposta. Por contraste os EUA reconhecem essa necessidade e tem um incentivo para esse efeito no BPCA, conforme referido na **Tabela 5**. A medida referente ao alargamento do conceito de patologia da PIP baseada no mecanismo de ação / alvo terapêutico, que é talvez a medida mais aguardada e anunciada desta revisão, vai em linha com o *RACE for Children Act* nos US, mas, na minha opinião, podia ser mais ambiciosa não se restringindo a requerer investigação em crianças e adolescentes em moléculas que de outra forma receberiam um *waiver* total, mas recompensando os requerentes que não estando obrigados a desenvolver a sua PIP baseada no mecanismo de ação / alvo terapêutico, decidam fazê-lo se a necessidade médica não atendida for potencialmente maior seguido esse caminho.

8. Revisão da Legislação de Medicamentos Pediátricos Americana

8.1 Impacto do RACE for Children Act

O *RACE for Children Act* de 2017, que altera a PREA de 2003, está em vigor desde 18 de agosto de 2020, e apesar de não estar em vigor à tempo suficiente para se poderem tirar conclusões robustas acerca da sua eficácia, a FDA partilhou numa comunicação oral focada em oncologia pediátrica com alguns dados de 2019, 2020 e 2021 que indicam que a experiência pós-implementação está a ser bastante positiva. Em 2021, 86% das novas moléculas aprovadas que tem um mecanismo de ação direcionado a um alvo terapêutico relevante para investigação pediátrica possuem planos de investigação pediátrica

acordados com a agência, comparado com 44% em 2020 (o ano de implementação da revisão da PREA de 2017) e 14% em 2019.

De notar que considero que antes da revisão da PREA de 2017 era significativamente mais fácil conseguir um waiver nos EUA do que na UE e, portanto, o ponto de comparação que usamos para avaliar o seu sucesso da PREA de 2017 (PREA de 2003) é uma legislação desadequada ao seu tempo e com inúmeras lacunas. No entanto reconheço que o *RACE for Children Act* é ato legislativo ambicioso que altera o panorama de desenvolvimento de medicamentos pediátricos nos EUA e a nível global, que tem por detrás a vontade da FDA de atender à elevada necessidade médica não atendida que se verifica em oncologia pediátrica e outras patologias pediátricas e espero ansiosamente por mais dados que possam servir de base a uma análise mais profunda do seu impacto.

9. Conclusão

No passado o paradigma em oncologia pediátrica passou por não tratar as crianças com medicamentos dos quais podiam potencialmente beneficiar por estes não terem uma indicação terapêutica pediátrica, ou por tratar as crianças com cancro com medicamentos aprovados em adultos com evidência clínica em crianças escassa ou inexistente em populações pediátricas relevantes (uso *off-label*).

O presente e futuro exigem que os pacientes pediátricos tenham a sua disposição opções terapêuticas avaliadas em ensaios clínicos pediátricos em população relevantes.

As crianças não são “pequenos adultos”, e os cancros em adultos e crianças são na sua maioria e com as devidas exceções, doenças distintas. A investigação e desenvolvimento de medicamentos especificamente para cancros pediátricos continua a ser a exceção, dentro da regra de testar medicamentos desenvolvidos para uso em adultos, em ensaios clínicos em crianças e adolescentes. Continua, portanto, a existir uma enorme necessidade médica não atendida, em oncologia pediátrica, tendo a legislação pediátrica na UE e EUA sido insuficiente nas últimas décadas para alterar este paradigma em oncologia.

Para os pais, existem aspetos do desenvolvimento de medicamentos oncológicos pediátricos que são incompreensíveis e inaceitáveis. De entre estes aspetos destacam-se as limitações financeiras e falta de investimento em I&D, os contínuos atrasos no desenvolvimento de medicamentos pediátricos e a falta de coordenação entre agências no desenho de planos de investigação pediátrica e aprovação de novas indicações terapêuticas em crianças e adolescentes.

Melhores incentivos e recompensas disponíveis para a indústria, maior investimento por parte da indústria em planos de investigação pediátrica, mais investimento público e de organizações não governamentais são essenciais para que o número de opções de tratamento disponíveis em oncologia pediátrica aumente rapidamente. A UE poderia também alocar fundos centralizados a esta causa em vez de deixar este tema sob a dependência dos orçamentos nacionais dos estados membros, uma vez que o desenvolvimento de medicamentos pediátricos deve ser visto como uma responsabilidade social e deverá também fazer parte de uma estratégia para a saúde europeia e global.

Um ambiente regulamentar mais favorável ao desenvolvimento de medicamentos com maior harmonização é absolutamente crítico, especialmente devido ao número de doenças oncológicas raras que existem. Não é de todo aceitável que pela falta de harmonização

interação, ensaios clínicos distintos, para responder aos requisitos regulamentares da FDA e EMA separadamente, competam por pacientes com doenças muitas vezes raras e por pacientes geograficamente dispersos. A falta de coordenação e transparência entre agências e requerentes, pode levar a atrasos na submissão de PIPs/PSPs sem a oportunidade de FDA e EMA discutirem visões discordantes. Progressos significativos foram feitos neste campo e o requerente deve tirar partido das ferramentas para a cooperação como o procedimento do *Common Commentary*.

A colaboração com as agências, com a comunidade acadêmica e com as associações de doentes é absolutamente essencial no desenvolvimento de medicamentos para adultos, mas é ainda mais importante no desenvolvimento de medicamentos pediátricos.

O farmacêutico, com carreira em assuntos regulamentares, enquanto profissional do medicamento e agente de saúde pública tem a responsabilidade de liderar o pensamento estratégico e científico regulamentar influenciando as equipas a tomar decisões informadas, acertadas, e atempadas no melhor interesse dos pacientes pediátricos ou outros.

O caminho far-se-á e o destino não pode ser outro que não o de encontrar a cura para o cancro, seja ele em crianças adolescentes ou adultos.

Bibliografia

1. Wolfe I, Macfarlane A, Donkin A, et al. Why children die: death in infants, children, and young people in the UK. Royal College of Paediatrics and Child Health and National Children's Bureau 2014
2. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. JAMA 2010 Jul 14;304(2):172-9
3. Kearns PR, Vassal G, Ladenstein R, et al. A European paediatric cancer mission: aspiration or reality? Lancet Oncology 2019; 20: 1200–02
4. Folha Informativa Pediatria, Registo Oncológico Nacional, Outubro 2022. [folharonpediatria.pdf \(min-saude.pt\)](#) (consultado Agosto 2023)
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer Journal for Clinicians 2016 Jan-Feb;66(1):7-30
6. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, featuring survival. Journal of the National Cancer Institute 2017 Sep 1;109(9)
7. European Economic and Social Committee on the 'Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004' (OJ 2005 C 267, p. 1), point 2.1) [c_26720051027en00010008.pdf \(europa.eu\)](#) (consultado Agosto 2023)
8. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. Journal of Epidemiology and Global Health 2019 Dec;9(4):217-222
9. [9.7.22 The Relevant Molecular Target List.xlsx \(live.com\)](#) (consultado Agosto 2023)
10. [4.14.23 The Non-Relevant Molecular Target Leading to Waiver List.xlsx \(live.com\)](#) (consultado Agosto 2023)
11. Paediatric Regulation No 1901/2006, recital 4 in the preamble - [LexUriServ.do \(europa.eu\)](#) (consultado Agosto 2023)
12. Court of Justice, Judgment of the General Court (Third Chamber), case T-52/09, 14 December 2011. <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=116583&pageIndex=0&doclang=en&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=711268> (consultado Agosto 2023)
13. Policy on the determination of the condition(s) for a Paediatric Investigation Plan/Waiver (scope of the PIP/waiver), European Medicines Agency 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/policy-determination-conditions-paediatric-investigation-plan-pip/waiver-scope-pip/waiver_en.pdf (consultado Agosto 2023)
14. Adult-Related Conditions that qualify for a waiver because they rarely or never occur in pediatrics - [download \(fda.gov\)](#) (consultado Agosto 2023)
15. European Medicines Agency decision CW/0001/2015 (EMA/498952/2015 Corr)
16. Report to the European Commission, EMA 2021. [2021_annual_report.pdf \(europa.eu\)](#) (consultado Agosto 2023)
17. [Pediatric Drug Development: Regulatory Considerations — Complying With the Pediatric Research Equity Act and Qualifying for Pediatric Exclusivity Under the Best Pharmaceuticals for Children Act \(fda.gov\)](#) (consultado Agosto 2023)
18. [Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe \(itcc-consortium.org\)](#) (consultado Agosto 2023)
19. Common Commentary - EMA/FDA. Common issues requested for discussion by the respective agency (EMA/PDCO and FDA) concerning paediatric oncology development plans (Paediatric Investigation Plans [PIPs] and initial Pediatric Study Plans [iPSPs]), European Medicines Agency 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/common-commentary-ema/fda-common-issues-requested-discussion-respective-agency-ema/pdco-fda-concerning-paediatric-oncology-development-plans-paediatric-investigation-plans-pips_en.pdf (consultado Agosto 2023)
20. European Commission. State of paediatric medicines in the EU, 10 years of the EU paediatric regulation, Report from the Commission to the European Parliament and the Council. https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_childrensmedicines_report_en_0.pdf (consultado Agosto 2023)
21. Vassal G, de Rojas T, Pearson ADJ. Impact of the EU Paediatric Medicine Regulation on new anti-cancer medicines for the treatment of children and adolescents. The Lancet Child & Adolescent Health 2023
22. European Medicines Agency. Paediatric investigation plans. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#paediatric-investigation-plans-section> (consultado Agosto 2023)
23. Neel DV, Shulman DS, DuBois SG. Timing of first-in-child trials of FDA-approved oncology drugs. European Journal of Cancer 2019 May;112:49-56